



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ»

## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε ARDS COVID και  
NON COVID ασθενων. Παράγοντας Βελτίωσης της Έκβασης;**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μακρής Δημοσθένης , Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας , Επιβλέπων Καθηγητής  
Ζακυνθινός Επαμεινώνδας , Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Μέλος Τριμελούς Επιτροπής  
Σγάντζος Μάρκος , Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας – Ιστορίας της Ιατρικής Μέλος  
Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 12 / 06/ 2021

;yt1



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ»

## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

# **Non-invasive mechanical ventilation in ARDS COVID and NON COVID patients. Outcome Improvement Factor?**

;yt2

## Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε το χρονικό διάστημα μεταξύ Μαρτίου 2021 και Ιουνίου 2021 στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος στη Διαχείριση και Αποκατάσταση Βαρέως Πάσχοντος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας .

Εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ.Μακρή Δημοσθένη για την πολύτιμη βοήθεια του και τις χρήσιμες υποδείξεις του.

Αρωγοί σε αυτά τα δύο έτη της εκπαιδευτικής διαδικασίας, στάθηκαν και οι συνάδελφοί μου,τους οποίους ευχαριστώ ιδιαίτερος για την ανταλλαγή απόψεων,την ψυχολογική στήριξη τους και την έμπρακτη βοήθεια τους.

Τέλος ,δε θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη συμπαράσταση και την κατανόησή της καθόλη τη διάρκεια της μεταπτυχιακής μου πορείας και εκπαίδευσης.

Βαλσαμάκη Ασημίνα

Λάρισα,Ιούνιος 2021

## **Περίληψη**

Η παρούσα έρευνα είχε σκοπό την εξέταση της χρήσης μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε ARDS COVID-19 και μη-COVID-19 ασθενών. Προς αυτό τον σκοπό, η έρευνα εξετάζει τη βιβλιογραφία του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS), του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού, του COVID-19 και των στρατηγικών διαχείρισής του, και προβαίνει σε μία πρωτογενή έρευνα, η οποία πραγματοποιήθηκε με δείγμα 30 ασθενών (15 με COVID 19 & 15 χωρίς COVID-19) που είχαν συννοσηρότητες και έλαβαν μόνο μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό, και με 30 ασθενείς (15 με COVID 19 & 15 χωρίς COVID-19) που διασωληνώθηκαν και έλαβαν επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Όπως προέκυψε από το αποτέλεσμα της ανάλυσης, η εκτίμηση της σοβαρότητας της οξείας ασθένειας σε ασθενείς που έλαβαν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό χωρίς COVID-19 ήταν υψηλότερη σε σχέση με τους ασθενείς με covid, αλλά οι μέρες νοσηλείας τους ήταν λιγότερες. Το ίδιο αντίστοιχα συνέβη και για τους ασθενείς που διασωληνώθηκαν και έλαβαν επεμβατικό μηχανικό αερισμό, αλλά στην περίπτωση των ασθενών με Covid απεβίωσαν περισσότεροι σε αντίθεση με τους ασθενείς χωρίς COVID-19.

**Λέξεις-Κλειδιά:** ARDS, COVID-19, Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός, Ποσοτική Έρευνα



## **Abstract**

The aim of this study was to investigate the use of non-invasive mechanical ventilation in ARDS COVID-19 and non-COVID-19 patients. To this end, the study reviews the literature on Acute Respiratory Syndrome (ARDS), non-invasive mechanical ventilation, COVID-19 and its management strategies, and conducts a primary study of a sample of 30 patients ( 15 with COVID 19 & 15 without COVID-19) who had comorbidities and received only non-invasive mechanical ventilation, and with 30 patients (15 with COVID 19 & 15 without COVID-19) who were intubated and received invasive mechanical ventilation. As a result of the analysis, the score of Acute Physiology and Chronic Health, as well as the assessment of the severity of acute illness in patients without COVID-19 was higher than in patients with covid, but their days of hospitalization were fewer. The same was true for patients who were intubated and received invasive mechanical ventilation, but in the case of patients with Covid more died than in patients without COVID-19.

**Keywords:** ARDS, COVID-19, Acute Respiratory Failure Syndrome, Non-Invasive Mechanical Ventilation, Quantitative Research

## **Περιεχόμενα**

Ευχαριστίες .....	3
Περίληψη .....	4
Abstract .....	5
Εισαγωγή.....	8
1    Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Ανεπάρκειας .....	11
1.1    Ορισμός.....	11
1.2    Παθογένεια.....	12
1.3    Παθοφυσιολογία.....	12
1.4    Θεραπεία .....	14
1.4.1    Μηχανικός αερισμός .....	15
1.4.2    Οξυγόνωση εξωσωματικής μεμβράνης.....	17
1.4.3    Επιστράτευση κυψελίδων .....	17
1.4.4    Διαχείριση υγρών .....	18
1.4.5    Φαρμακευτικές θεραπείες .....	19
2    Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός .....	20
2.1    Ορισμός.....	20
2.2    Εφαρμογή Μη-Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού.....	21
2.3    Παθοφυσιολογία του Μη Επεμβατικού στο ARDS.....	23
3    COVID-19 .....	25
3.1    Ορισμός.....	25
3.2    Παθογένεια.....	26
3.3    Παθοφυσιολογία.....	27
3.4    Επιπλοκές.....	29
3.5    Απεικονιστικά Ευρήματα.....	30
3.5.1    Μοριακές δοκιμές (RT-PCR).....	30

3.5.2	Ορολογία .....	30
3.5.3	Εξέταση αίματος .....	30
3.5.4	Ακτινογραφία θώρακα .....	31
3.6	Στρατηγικές Διαχείρισης.....	31
3.6.1	Αξονική τομογραφία .....	31
3.6.2	Ήπιες περιπτώσεις (επίπεδα SpO <sub>2</sub> 94% –97% στον αέρα του δωματίου).....	32
3.6.3	Μέτριες περιπτώσεις (επίπεδα SpO <sub>2</sub> 90% –94% στον αέρα του δωματίου) .....	33
3.6.4	Θεραπεία ρινικού οξυγόνου υψηλής ροής (HFNO) και NIV.....	33
3.6.5	Σοβαρές περιπτώσεις (επίπεδα SpO <sub>2</sub> ≤ 90% στον αέρα του δωματίου ή ασθενείς με ARDS) .....	34
3.6.6	Ενδοτραχειακή διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός .....	34
4	Ειδικό Μέρος .....	36
4.1	Μεθοδολογία-Ερευνητικός Σχεδιασμός.....	36
4.2	Δείγμα της Έρευνας .....	37
4.3	Ανάλυση – Αποτελέσματα .....	37
5	Συμπεράσματα .....	49
5.1	Περιορισμοί της Έρευνας.....	51
5.2	Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα.....	<b>Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.</b>
6	Βιβλιογραφία .....	52

## Εισαγωγή

Μόνο το έτος 2020, η πανδημία του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου coronavirus 2 (SARSCoV-2) εκτιμάται ότι έχει μολύνει περίπου 70.000.000 ανθρώπους παγκοσμίως και περίπου 1.500.000 θάνατοι (WHO, 2021) έχουν αποδοθεί σε νόσο coronavirus-19 (COVID-19). Η πανδημία COVID-19 θεωρείται ως παγκόσμια ιατρική κατάσταση έκτακτης ανάγκης (και ICU), με τεράστιο αντίκτυπο στην κοινωνία, τα παγκόσμια συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, το προσωπικό υγειονομικής περίθαλψης, τους συγγενείς / τους συγγενείς και τα άτομα που πλήττονται (Coelho et al, 2020; Mascha et al, 2020; Zante et al, 2020).

Τις περισσότερες φορές, ιογενής πνευμονία που σχετίζεται με το COVID-19 αποκτάται στην κοινότητα με σοβαρές πορείες που παρατηρούνται συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε αυτούς με σημαντικές συννοσηρότητες (Wang et al, 2020). Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 152 μελετών, οι κλινικές εκδηλώσεις (ειδικά σε νεότερους πληθυσμούς χωρίς συννοσηρότητες (Guan et al, 2020)) περιελάμβαναν κυρίως ήπια συμπτώματα όπως πυρετό, βήχα / εκκρίσεις, δύσπνοια και αδιαθεσία / κόπωση (da Rosa et al, 2020). Ωστόσο, ενώ τα ήπια συμπτώματα παρατηρούνται στις περισσότερες περιπτώσεις (εκτιμάται σε περίπου 85%), περίπου το 5% των ασθενών θα εμφανίσουν κρίσιμη ασθένεια. Παρόλο που υπάρχει σημαντική περιφερειακή μεταβλητότητα, σε περίπου το 17% των περιπτώσεων απαιτείται θεραπεία με υψηλή εξάρτηση / μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) λόγω υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας (Richardson et al, 2020). Αυτές οι θεραπείες περιλαμβάνουν θεραπεία οξυγόνου υψηλής ροής και / ή επεμβατικό / μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Δυστυχώς, πολλοί ασθενείς που γίνονται δεκτοί στη ΜΕΘ θα χρειαστούν διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό (C-ICUI, 2020), κάτι που είναι κυρίως απαραίτητο λόγω του ARDS που σχετίζεται με το COVID-19 (CARDS) (Grasselli et al, 2020). Η ταχεία αύξηση του αριθμού των ασθενών που χρειάζονται φροντίδα ICU για CARDS μπορεί να συνεπάγεται μια ξαφνική και μεγάλη πρόκληση για τα πληθύντα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης στις αντίστοιχες γεωγραφικές περιοχές (Grasselli et al, 2020) Έτσι, η ευαισθητοποίηση και η προετοιμασία είναι καθοριστικής σημασίας.

Το CARDS συνήθως περιλαμβάνει διακριτά ακτινολογικά ευρήματα με αδιαφανείς διαπνευμονικές διηθήσεις δίκην θαμβής υάλου στην υπολογιστική τομογραφία ή συμβατική απεικόνιση ακτίνων Χ (Islam et al, 2020). Ωστόσο, καθώς επί του παρόντος δεν υπάρχει αποδεδειγμένη απόδειξη και ειδική για τη νόσο ιατρική θεραπεία (παρά τις πιθανές ευεργετικές επιδράσεις των

κορτικοστεροειδών), η τρέχουσα θεραπεία εντατικής θεραπείας για το CARDS είναι ως επί το πλείστον συμπτωματική / υποστηρικτική και συμβαδίζει με τις συστάσεις του ARDS. Επιπλέον, παρά τη σοβαρή υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια, η σοβαρή COVID-19 μπορεί να σχετίζεται με επιπρόσθετες δυσλειτουργίες των οργάνων, όπως καρδιακή / καρδιαγγειακή (Magadum & Kishore, 2020), νευρολογική / εγκεφαλοαγγειακή (Qi et al, 2020) ή/και νεφρική δυσλειτουργία (Lombardi et al, 2020).

Είναι σημαντικό ότι ο COVID-19 έφερε μια άνευ προηγουμένου παγκόσμια πρόκληση με ένα ταχέως αναπτυσσόμενο και ταχέως μεταβαλλόμενο σώμα επιστημονικών στοιχείων. Μετά περίπου ένα χρόνο από την εμφάνισή του, τα στοιχεία και η ποιότητα των δεδομένων είναι ακόμη περιορισμένα.

Με βάση τα παραπάνω, η παρούσα μελέτη εξετάζει τη χρήση του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με ARDS και CARDS, ερευνώντας το αν είναι παράγοντας βελτίωσης της έκβασης.

## Γενικό Μέρος

;yt10

# **1 Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Ανεπάρκειας**

## **1.1 Ορισμός**

Όταν συζητείται η προέλευση του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (“acute respiratory distress syndrome” - ARDS) (Villar, 2011), η μελέτη που αναφέρεται συνήθως είναι αυτή των Ashbaugh et al (1967). Οι συγγραφείς παρατήρησαν μια παρόμοια κλινική παρουσίαση μεταξύ ενός ενήλικου πληθυσμού που λάμβανε αναπνευστική θεραπεία για ένα οξύ αναπνευστικό σύνδρομο, με το γνωστό σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων. Αυτή η οξεία αναπνευστική διαταραχή δεν περιοριζόταν μόνο στους πνεύμονες στην πρόκληση: υποξαιμία, μειωμένη συμμόρφωση και διάχυτες διμερείς πνευμονικές διηθήσεις, αλλά υπήρχε επίσης ως προσβολή πολλαπλών οργάνων με αποτέλεσμα υψηλή θνησιμότητα 58%. Η διάχυτη κυψελιδική βλάβη είναι βασικός όρος για την παθοφυσιολογία του ARDS (Tomashefski, 2000). Πρωτεΐνες και φλεγμονώδεις κυτταροκίνες εισέρχονται στις κυψελίδες με αποτέλεσμα την πρόσληψη υγρών, την ατελεκτασία, το αυξημένο βάρος των πνευμόνων, τη μειωμένη συμμόρφωση και, τελικά, το σύνδρομο κορυφώνεται με μια ινοπολλαπλασιαστική φάση, η οποία μπορεί να είναι ταυτόχρονη με την πρόοδο της ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων. Οι αιτίες του ARDS είναι πολλές και ποικίλες. Η αρχική παθολογική προσβολή που οδηγεί σε ARDS μπορεί να είναι τόσο από πνευμονικές όσο και από εξωπνευμονικές αιτίες, ενώ οι άμεσες πνευμονικές αιτίες είναι πιο συχνές (Spragg et al, 2010). Το βασικό χαρακτηριστικό μιας επιπλέον πνευμονικής αιτίας είναι το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (“Systemic Inflammatory Response Syndrome” - SIRS). Προτείνεται ότι η υπερβολική ενεργοποίηση των φλεγμονωδών και καταρράκτη πήξης, είναι απαραίτητη όσον αφορά στον πνευμονικό τραυματισμό και την ενδοθηλιακή-κυψελιδική δυσλειτουργία που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του ARDS. Αυτές οι διαφορετικές παθολογίες δημιουργούν μια κλινική εικόνα που είναι το ARDS, η οποία καθορίζεται από τα κριτήρια του Βερολίνου (Force et al, 2012). Τα τρέχοντα κριτήρια για τη διάγνωση περιλαμβάνουν τον κλασικό ορισμό της οξείας πνευμονικής βλάβης (ALI) και του ARDS ως αμφοτέρων των ARDS. Η κατηγοριοποίηση των  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$  που ορίζει το ALI επέτρεψε πιο ολοκληρωμένη διαστρωμάτωση και καλύτερη προγνωστική τιμή για τη θνησιμότητα (Force et al, 2012). Αυτό είναι κρίσιμο καθώς βλέπουμε ότι η έγκαιρη ταυτοποίηση και θεραπεία με προστατευτικό αερισμό του ARDS και σε κίνδυνο οι ασθενείς με ARDS μπορούν να βελτιώσουν τα κλινικά αποτελέσματα (Guerin et al, 2014). Η τρέχουσα βάση στήριξης της θεραπείας είναι η

υποστηρικτική φροντίδα με μηχανικό αερισμό που προστατεύει τους πνεύμονες (Guerin et al, 2014).

## 1.2 Παθογένεια

Η παθογένεση του ARDS μπορεί να γίνει καλύτερα κατανοητή εστιάζοντας σε (α) τους παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για τη συσσώρευση πλούσιου σε πρωτεΐνες και ουδετερόφιλου πνευμονικού οιδήματος στον πνευμονικό διάμεσο και στους απομακρυσμένους χώρους του πνεύμονα και (β) στους μηχανισμούς που βλάπτουν την αφαίρεση του πνευμονικού οιδήματος και των φλεγμονωδών κυττάρων από τον πνεύμονα. Το πλούσιο σε πρωτεΐνη υγρό οιδήματος στο ARDS σχετίζεται με μεγάλους αριθμούς 1) ουδετερόφιλων, 2) μονοκυττάρων, 3) επιθηλιακών κυττάρων και 4) προφλεγμονωδών δεικτών συμπεριλαμβανομένων κυττοκινών, πρωτεασών, οξειδωτικών και προπηκτικών παραγόντων.

## 1.3 Παθοφυσιολογία

Από την αρχική περιγραφή του ARDS (Ashbaugh et al, 1967), η έρευνα σχετικά με την παθοφυσιολογία της χρησιμοποιώντας κλινικά δεδομένα και μελέτες έχει προωθήσει την κατανόησή μας για την παθοφυσιολογία του ARDS. Ωστόσο, το ARDS είναι μια πολύ διαφορετική παθολογία που είναι ένα σημαντικό κλινικό αποτέλεσμα για πολλές παθολογικές προσβολές όπως: σήψη, σοκ, τραυματισμός στους πνεύμονες, πολυτραύμα και άλλες προσβολές που προκαλούν υπερβολική ενεργοποίηση φλεγμονών και καταρράκτες πήξης (Villar et al, 2011). Το βασικό χαρακτηριστικό του ARDS είναι η βλάβη των κυψελιδικών επιθηλιακών και τριχοειδών ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα αυξημένη διαπερατότητα. Αυτή η κυτταρική βλάβη μπορεί να προκληθεί από άμεσες πνευμονικές προσβολές όπως πνευμονία ή από διάφορες εξωπνευμονικές προσβολές.

Ο ορισμός του ARDS στο Βερολίνο ταξινομεί κλινικά τη διαταραχή σε ήπια ( $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ ) μέτρια ( $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ ) και σοβαρές ( $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ ) κατηγορίες (Force et al, 2012). Πρέπει να πληρούνται πρόσθετες απαιτήσεις προκειμένου αυτές οι αναλογίες να είναι ακριβείς σε διαστρωμάτωση των ασθενών. Ο επεμβατικός μηχανικός αερισμός πρέπει να χρησιμοποιείται με θετική τελική πίεση εκπνοής (PEEP) τουλάχιστον  $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ , με εξαίρεση το ήπιο ARDS όπου μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνεχής θετική πίεση αεραγωγών. Η απεικόνιση πρέπει να δείχνει αδιαφάνειες που δεν εξηγούνται από συλλογές, καταρρευση ή οζίδια (Force et al, 2012). Η προέλευση του πνευμονικού οιδήματος δεν πρέπει να προέρχεται από καρδιακή ανεπάρκεια ή από υπερφόρτωση υγρών (Force et al, 2012). Αυτά τα κριτήρια πρέπει να καθοριστούν εντός 1 εβδομάδας από μια γνωστή κλινική προσβολή ή μετά από νέα / ταχέως επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα (Force et al, 2012). Αν και εκτεταμένα και



συγκεκριμένα, τα κριτήρια που περιγράφονται από τον ορισμό του ARDS στο Βερολίνο επιτρέπουν καλύτερη προγνωστική εγκυρότητα για τη θνησιμότητα, σε σύγκριση με τα παλαιότερα κλινικά κριτήρια για το ARDS, τα κριτήρια της αμερικανικής-ευρωπαϊκής διάσκεψης συναίνεσης (“American-European Consensus Conference” - AECC) (Force et al, 2014).

Παρόλο που υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς που διατηρούν τη μέγιστη κάθαρση των πνευμονικών υγρών έχουν χαμηλότερη θνησιμότητα και μικρότερη διάρκεια μηχανικού αερισμού (Ware & Matthay, 2001), το επιπλέον αγγειακό νερό των πνευμόνων από μόνο του δεν είναι αιτία ARDS, ούτε ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας (Ware & Matthay, 2001). Αυτό ήταν ένα διαγνωστικό κριτήριο που χρησιμοποιήθηκε πριν τεθεί ο ορισμός του Βερολίνου, το οποίο στη συνέχεια αφαιρέθηκε καθώς το υδροστατικό οίδημα δεν είναι η κύρια αιτία αναπνευστικής ανεπάρκειας (Force et al, 2014). Το βασικό συστατικό της παθολογίας του ARDS φαίνεται να είναι η τριχοειδής ενδοθηλιακή και κυψελιδική επιθηλιακή βλάβη, η οποία επιτρέπει στο υγρό πλούσιο σε πρωτεΐνες να συσσωρεύεται στις κυψελίδες με επακόλουθη ικανότητα απομάκρυνσης τέτοιων υγρών που εξασθενούν (Martin et al, 1999) βάρος, ατελεκτάση, μειωμένη παραγωγή επιφανειοδραστικών, διακλάδωση και περαιτέρω βλάβη στις κυψελίδες (Ware & Matthay, 2001). Αναμένεται λοιπόν μειωμένη συμμόρφωση, υποξία και αυξημένη πίεση στον μηχανικό αερισμό. Όταν εμπλέκεται επαρκής ποσότητα παρεγχύματος του πνεύμονα, εμφανίζεται επίσης πνευμονική υπέρταση που μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε δυσλειτουργία της δεξιάς καρδιάς. Η πρόοδος του ARDS, ξεκινώντας με διάχυτη κυψελιδική βλάβη, ακολουθεί τρεις φάσεις που συνίστανται σε: εξιδρώση, ινοπολλαπλασιασμός (πολλαπλασιασμός) και ίνωση (Tomashefski, 2000). Η αρχική φάση εξιδρώματος αντιστοιχεί στα κριτήρια του Βερολίνου σχετικά με την επιδείνωση της λειτουργίας των πνευμόνων με ανθεκτική υποξαιμία (Force et al, 2014). Μια σημαντική πνευμονική ή εξωπνευμονική παθολογία που έχει ως αποτέλεσμα βλάβη στην κυψελιδική τριχοειδή διεπαφή προκαλεί την έναρξη συσσώρευσης υγρού, καθώς και κυτταρικού υλικού, πρωτεϊνών και φλεγμονωδών διαμεσολαβητών σε κυψελιδικούς χώρους. Οι συγκεκριμένοι φλεγμονώδεις μεσολαβητές που εμπλέκονται είναι πολυάριθμοι και παραμένουν θέμα έρευνας προκειμένου να διευκρινιστεί περαιτέρω η παθοφυσιολογία του ARDS εκτός από την αναζήτηση διαγνωστικών βιοδεικτών ARDS (Binnie et al, 2014). Πραγματοποιείται επίσης η μετανάστευση των ουδετερόφιλων στις κυψελίδες, ακολουθούμενη από την απελευθέρωση ιστόνης, μια σημαντική αιτία ενδοθηλιακής βλάβης (Mantovani et al, 2011). Μετά την απώλεια επιθηλιακών κυττάρων και τριχοειδούς ενδοθηλίου, πλούσιο σε πρωτεΐνη υγρό γεμίζει τις κυψελίδες και σε συνδυασμό με κυτταρικά συντρίμια, συσσωρεύεται στο σχηματισμό υαλινικών μεμβρανών (Force et al, 2014). Οι προκύπτουσες κλινικές επιδράσεις της εξιδρωματικής φάσης είναι: μείωση της αποτελεσματικής επιφάνειας των πνευμόνων, μείωση της συμμόρφωσης και αύξηση της διακλάδωσης, η οποία

οδηγεί σε αυξημένη εργασία αναπνοής. Ο τραυματισμός κυψελίδων τύπου 2 οδηγεί επίσης σε μειωμένη παραγωγή επιφανειοδραστικών (Greene et al, 1999), η οποία επιδεινώνει περαιτέρω τις αλλαγές στη συμμόρφωση των πνευμόνων και αποτελεί πρόκληση για μηχανικό αερισμό. Στη συνέχεια απαιτούνται υψηλότερες εισπνευστικές πιέσεις για να επιτευχθεί το κυψελιδικό άνοιγμα. Η αλληλεπικάλυψη με την εξιδρωματική φάση είναι η ινώδης πολλαπλασιαστική φάση. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης υπάρχει επαναπληθυσμός κυψελίδων τύπου 2, πολλαπλασιασμός ινοβλαστών και μυοϊνοβλαστών (Rocco et al, 2009). Το κυψελιδικό υγρό μοιάζει με μια πιο πλούσια σε πρωτεΐνη σύνθεση καθώς συμβαίνει διάλυση οιδήματος (Rocco et al, 2009). Το ποσοστό που προκύπτει από την ίνωση (και την πιθανή ανάκαμψή του) οφείλεται στη βλάβη: πνευμονικού επιθηλίου, τριχοειδούς ενδοθηλίου και βαθμού φλεγμονωδών διεργασιών κατά τη διάρκεια του ARDS είναι ασαφές και συζητείται επίσης σχετικά με πνευμονικές και εξωπνευμονικές αιτίες (Rocco et al, 2009). Η πλειονότητα των ARDS που δεν επέζησαν παρουσιάζουν υψηλότερους βαθμούς: τριχοειδή θρόμβωση, ίνωση των πνευμόνων και νεοαγγείωση (Villar, 2011). Περίπου το 60% των θανάτων από ARDS συμβαίνουν μέσα στις πρώτες 14 ημέρες μετά τη διάγνωση (Villar et al, 2011). Ωστόσο, η πλειονότητα των θανάτων από ARDS φαίνεται να μην αποδίδεται άμεσα στην παρουσία ενός ινωτικού πνεύμονα ή υποξαιμίας, αλλά μάλλον σε ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων από σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης λόγω πνευμονικής βλάβης (Villar et al, 2014).

Διάφορες εξωπνευμονικές προσβολές μπορεί να οδηγήσουν σε ARDS, όπως: τραύμα, παγκρεατίτιδα, σοβαρό τραύμα, εγκαύματα και αιμορραγία (Cauwels et al, 2014). Αυτές οι προσβολές προκαλούν SIRS, το οποίο σχετίζεται με μια συστηματική καταιγίδα κυττοκίνης, βλάβη κυττάρων και τραυματισμό ιστών. Η επιθετική φλεγμονώδης απόκριση προκαλεί τραυματισμό στο πνευμονικό τριχοειδές ενδοθήλιο, το οποίο ξεκινά την οξεία φάση του ARDS (Rocco et al, 2009). Όπως και με την πνευμονική προσβολή, αυτή η ενδοθηλιακή βλάβη επιτρέπει επίσης συσσώρευση υγρού-οιδήματος πλούσια σε πρωτεΐνες μέσα στις κυψελίδες. Ταυτόχρονα, προ-φλεγμονώδεις κυττοκίνες απελευθερώνονται και στρατολογούνται ουδετερόφιλα, τα οποία συνεχίζουν να απελευθερώνουν τοξικούς μεσολαβητές, προωθώντας την παραγωγή ελευθέρων ριζών και διάχυτη κυψελιδική βλάβη (Ware & Matthay, 2000). Σε εξωπνευμονικές προσβολές, φαίνεται ότι το ARDS είναι μέρος της βλάβης των πολλαπλών οργάνων που σχετίζεται με υπερβολική φλεγμονώδη απόκριση. Η διάγνωση του ARDS καθώς και ευρήματα για την απεικόνιση μη πνευμονικών προσβολών, είναι όπως περιγράφεται για πνευμονικές προσβολές (Force et al, 2014).

## 1.4 Θεραπεία

Με τη συνεχιζόμενη έκθεση σε ARDS στις ΜΕΘ, οι ιατροί συνεχίζουν να προωθούν τις τρέχουσες θεραπείες. Επίσης, διερευνούνται νέες θεραπείες και νέες προσεγγίσεις.

### 1.4.1 Μηχανικός αερισμός

Δεδομένου ότι απαιτείται η χρήση μηχανικού αερισμού για τη διάγνωση του ARDS σύμφωνα με τα κριτήρια του Βερολίνου, είναι κατάλληλο μόνο να χρησιμοποιηθεί ως βασικός άξονας της θεραπείας στο ARDS. Στο ARDS, το αυξημένο πνευμονικό βάρος, η μειωμένη συμμόρφωση και το αυξημένο έργο αναπνοής οδηγούν σε δύστηκτη υποξία στον ασθενή. Το συμπληρωματικό οξυγόνο και ο αερισμός θετικής πίεσης καταπολεμούν αυτό το έλλειμμα. Ενώ ο μηχανικός αερισμός είναι παγκοσμίως αποδεκτός ως επέμβαση διάσωσης, δεν είναι χωρίς κινδύνους. Κατά τον αερισμό, δηλαδή η χρήση πιέσεων οροπέδιων μεγαλύτερων από 30 cmH<sub>2</sub>O και υψηλών παλιρροιακών όγκων έχουν αναγνωριστεί ως ιζηματοποιητές περαιτέρω πνευμονικής βλάβης. Στο ARDS, η ελαστικότητα του παρεγχύματος είναι ετερογενής εξαιτίας των καταρρέουσων κυψελίδων, της αυξημένης EVLW, της φλεγμονής και των βυσμάτων υγρού στη διέλευση των αεραγωγών. Υπάρχουν τρεις πληθυσμοί κυψελίδων στο πνευμονικό μοντέλο του ARDS: κυψελίδες φυσιολογικής λειτουργίας, καταρρέουσες κυψελίδες ικανές να ανοίγουν με υψηλότερες εισπνευστικές πιέσεις (προσλήψιμες) και καταρρέουσες μη προσλήψιμες κυψελίδες. Η ιδέα «πνεύμονας μωρού» περιγράφει το φαινόμενο της μειωμένης διαθέσιμης χωρητικότητας του πνεύμονα για αερισμό κυρίως λόγω της ετερογένειας των πνευμόνων. Σε αυτό το μοντέλο, οι φυσιολογικές κυψελίδες που λειτουργούν υπερέχουν κατά τη διάρκεια τυπικών παλιρροιακών όγκων 10-12 ml/kg σε αντιστάθμιση του πρόσθετου παλιρροιακού όγκου από κυψελίδες που χάθηκαν λόγω κατάρρευσης. Η προκύπτουσα υπερβολική έκταση των κυψελίδων αναφέρεται ως ογκοτραύμα και είναι η κύρια αιτία του πνευμονικού τραυματισμού που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα. Επιπλέον, το επαναλαμβανόμενο άνοιγμα και κλείσιμο των προσλήψιμων κυψελίδων κατά τον αερισμό, γνωστό ως ατελέκτραυμα, οδηγεί σε περαιτέρω βλάβη των πνευμόνων και αυξημένη ετερογένεια των πνευμόνων. Αυτοί οι δύο μηχανισμοί τραυματισμού των πνευμόνων με μηχανικό αερισμό είναι γνωστοί συλλογικά ως τραυματισμοί πνεύμονα εξαιτίας μηχανικού αερισμού (VILI). Το VILI διαδίδει περαιτέρω πνευμονικό τραυματισμό και κυψελιδική κατάρρευση. Αυτή η αυξημένη βλάβη στους πνεύμονες υποτίθεται ότι αυξάνει την πρόσληψη ουδετερόφιλων και την απελευθέρωση φλεγμονώδους μεσολαβητή, το οποίο είναι γνωστό ως βιοτραύμα. Αυτή είναι πιθανώς μία από τις αιτίες του MOF σε ασθενείς με ARDS, καθώς και μια εξήγηση για τον λόγο τον οποίο η θνησιμότητα είναι υψηλότερη σε σύγκριση με τον αερισμό προστασίας πνευμόνων. Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση είκοσι άρθρων που εξετάζουν τον προστατευτικό αερισμό των πνευμόνων, χρησιμοποιήθηκαν 6-8 ml/kg ως παλιρροιακός όγκος. Χρησιμοποιώντας προστατευτικό αερισμό χαμηλού όγκου, σε συνδυασμό με το PEEP για την αύξηση της πρόσληψης κυψελίδων, καταπολεμάται η δύστηκτη υποξία που παρατηρείται στο ARDS. Το ισχύον αποδεκτό πρότυπο θεραπείας στον μηχανικό αερισμό για ARDS χρησιμοποιεί

έναν παλιρροιακό όγκο στόχου 6 ml/kg ιδανικού βάρους σώματος και συμπληρωματικό PEEP (Arulkumaran et al, 2020)

Ο ταλαντωμένος αερισμός υψηλής συχνότητας (HFOV) είναι ο αερισμός οποίος χρησιμοποιεί ταλαντώσεις πίεσης για την παροχή παλιρροιακών όγκων με σχετικά σταθερή μέση πίεση αεραγωγών (mPaw) σε ρυθμούς 3-15 Hz. Το αποτέλεσμα είναι μικροί παλιρροϊκοί όγκοι 1-3 ml/kg γύρω από μια «ασφαλή» περιοχή της καμπύλης πίεσης όγκου, η οποία θεωρητικά αποφεύγει την υπέρταση και το ατελεκτραύμα. Η χρήση χαμηλών παλιρροιακών όγκων γύρω από μια σταθερή πίεση αποσκοπεί επίσης στην ελαχιστοποίηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων του μηχανικού αερισμού. Το σύστημα που χρησιμοποιείται σε ενήλικες είναι τυπικά μια μεμβράνη, ικανή να ταλαντεύεται για να παράγει μετακινήσεις μικρού όγκου σε υψηλές συχνότητες. Σε αντίθεση με τον συμβατικό αερισμό, το HFOV επιτυγχάνει επαρκή ανταλλαγή αερίων με παλιρροιακούς όγκους μικρότερους από τον ανατομικό νεκρό χώρο. Η μεταφορά αερίου επιτυγχάνεται με μηχανισμούς μεταφοράς και διάχυσης στους αεραγωγούς που προκαλούν ανάμιξη αερίου που είναι επαρκής για ανταλλαγή στις κυψελίδες. Αν και εντός της φυσιολογικής λειτουργίας, ο παλιρροιακός όγκος είναι πιο σημαντικός από τη συχνότητα στον προσδιορισμό της εξάλειψης του CO<sub>2</sub>, ο πνεύμονας ο οποίος πάσχει από ARDS βασίζεται περισσότερο στη συχνότητα για την αποβολή του CO<sub>2</sub>. Με τη δυνατότητα αποφυγής του VILI στο ARDS, το HFOV έγινε μια ελκυστική επιλογή για χρήση στην εντατική ως επικουρικό στα τυπικά πρωτόκολλα μηχανικού αερισμού. Οι αρχικές μελέτες έδειξαν πιθανά οφέλη στη χρήση του HFOV, αποδεικνύοντας οφέλη για την οξυγόνωση και την επιβίωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αυτές οι μελέτες ωστόσο είχαν μικρά μεγέθη δείγματος και είχαν χρησιμοποιήσει λιγότερα από τα τρέχοντα πρωτόκολλα αερισμού για τις ομάδες ελέγχου τους. Δύο μεγάλες μελέτες ξεκίνησαν για να διερευνήσουν τα πιθανά οφέλη του HFOV στη θεραπεία ARDS, που ήταν η δοκιμή OSCILLATE και η δοκιμή OSCAR (Lucchini et al, 2020).

Η δοκιμή OSCILLATE ήταν μια τυχαιοποιημένη δοκιμή πολλαπλών κέντρων που πραγματοποιήθηκε σε 39 μονάδες εντατικής θεραπείας σε 5 χώρες. Όσον αφορά τη μέτρια έως σοβαρή ARDS, διαπίστωσαν ότι το HFOV σε σύγκριση με τον προστατευτικό αερισμό του πνεύμονα δεν σχετίζεται με όφελος επιβίωσης, αλλά μάλλον με αύξηση της θνησιμότητας (47% έως 35% στο δείγμα ελέγχου, CI 1,09-1,64, P = 0,005). Η μελέτη τερματίστηκε νωρίς λόγω αυτών των προκαταρκτικών ευρημάτων. Η δοκιμή OSCAR, που πραγματοποιήθηκε σε 12 πανεπιστημιακές μονάδες εντατικής θεραπείας, διαπίστωσε ότι η χρήση 30 ημερών προκαλεί θνησιμότητα ως τελικό σημείο, δεν έδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων HFOV και ελέγχου (προστατευτικός αερισμός πνεύμονα) Με την αποτυχία των μελετών να αποδείξουν αποτελεσματικά ένα όφελος για το HFOV έναντι του τρέχοντος προστατευτικού αερισμού των πνευμόνων, και με μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που δεν αποδεικνύουν κανένα όφελος ή

αυξημένη θνησιμότητα, το πρωτόκολλο για αερισμό σε ασθενείς ARDS (και ακόμη και μη ARDS) παραμένει ο προστατευτικός αερισμός πνευμόνων μικρού όγκου (Alraddadi et al, 2019).

#### **1.4.2 Οξυγόνωση εξωσωματικής μεμβράνης**

Το ECMO είναι: συσκευή παράκαμψης φλεβο-φλεβικής, αρτηριακής-φλεβικής ή φλεβικής-αρτηριακής βοηθητικής παράκαμψης, η οποία οξυγονώνει και απομακρύνει το CO<sub>2</sub> από το αίμα και μπορεί να είναι συσκευή μερικής καρδιακής υποβοήθησης όταν χρησιμοποιείται ως συσκευή φλεβικής-αρτηριακής οξυγόνωσης. Ενώ απαιτείται ταυτόχρονη χρήση ηπαρίνης για την πρόληψη της πήξης, αυτές οι συσκευές μπορούν να παρέχουν οξυγόνο (3 ml/kg/min) και να απομακρύνουν CO<sub>2</sub> (3-6 ml/kg/min) για να καλύψουν τις φυσιολογικές μεταβολικές απαιτήσεις. Η συσκευή μπορεί ακόμη και να χρησιμοποιηθεί ως μερική υποστήριξη, όπου η λειτουργία της περιορίζεται στην αφαίρεση CO<sub>2</sub>. Με τη χρήση του συστήματος ECMO, οι αναμενόμενες επιπλοκές του ασθενούς περιλαμβάνουν: αιμορραγία, αιμόλυση, πήξη αίματος, πήξη στο κύκλωμα ECMO και θρομβοπενία. Η χρήση του ECMO έχει αυξηθεί, ιδίως κατά τη διάρκεια της πανδημίας H1N1, ωστόσο δεν υπάρχουν ακόμη μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που διερευνούν τα οφέλη για τη θνησιμότητα. Ειδικά όσον αφορά το ARDS, το ECMO διερευνάται ως μέσο για την περαιτέρω αποτροπή του VILI. Ενώ ο αναπνευστικός προστατευτικός αερισμός στο ARDS συνιστά χρήση όγκων 6 ml/kg, υπάρχουν ενδείξεις ότι ακόμη και αυτοί οι όγκοι προκαλούν κυψελιδική υπέρταση, η οποία μπορεί να αποδειχθεί σε αξονική τομογραφία. Μια προσέγγιση θεραπείας που διερευνάται σήμερα σε σχέση με το ECMO είναι η χρήση μιας ελάχιστα επεμβατικής, φλεβο-φλεβικής μονάδας αφαίρεσης CO<sub>2</sub> (ή αρτηριακού-φλεβικού ) σε συνδυασμό με εξαιρετικά προστατευτικό αερισμό των πνευμόνων (Rochweg et al, 2017).

#### **1.4.3 Επιστράτευση κυψελίδων**

Ενώ η χρήση εξαερισμού χαμηλού όγκου με μέτρια PEEP που εξασφαλίζει πιέσεις οροπέδιου μικρότερες από 30 cmH<sub>2</sub>O χρησιμοποιείται συνήθως σε ARDS, έχουν ερευνηθεί άλλες στρατηγικές αερισμού, φυσικοί ελιγμοί, ακόμη και φαρμακευτικές θεραπείες για την αύξηση της πρόσληψης πνευμόνων. Η επιστράτευση κυψελίδων είναι η προσπάθεια αύξησης της ομοιογένειας των πνευμόνων και μείωσης του VILI ανοίγοντας τις προσλήψιμες κυψελίδες και αποτρέποντας το κλείσιμο τους. Τα οφέλη για την επιτυχή πρόσληψη είναι: βελτιωμένη οξυγόνωση, μειωμένο VILI και ακριβέστερος συνδυασμός αερισμού-διάχυσης. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι όσον αφορά τους ελιγμούς πρόσληψης. Έχουν χρησιμοποιηθεί συχνά βραχυπρόθεσμες αυξήσεις στο PEEP με υψηλότερους όγκους πνευμόνων που ονομάζονται «στεναγμοί». Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτής της τεχνικής δεν είναι σημαντικά και οδηγούν μόνο σε βραχυπρόθεσμες διαφορές στην οξυγόνωση. Το HFOV έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως ελιγμός επιστράτευσης, αλλά δεν έχει κανένα όφελος

όσον αφορά στις βελτιώσεις έναντι της θνησιμότητας ή των κλινικών αποτελεσμάτων. Έχουν διερευνηθεί διάφορες στρατηγικές τροποποίησης του θωρακικού τοιχώματος για την αύξηση της διαπνευμονικής πίεσης όπως: κοιλιακή αποσυμπίεση, τακτική αποστράγγιση υπεζωκοτικής συλλογής και αυθόρμητη αναπνοή. Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι δεν έχουν αποκτήσει επαρκή αποτελεσματικότητα για χρήση ως τυπικές θεραπείες. Η πρηνής θέση έχει χρησιμοποιηθεί για την αύξηση της πνευμονικής πίεσης στις περιοχές του ραχιαίου πνεύμονα για να δημιουργήσει ένα περιφερειακό φαινόμενο PEEP, σε συνδυασμό με τις βελτιώσεις στην αναντιστοιχία αερισμού-διάχυσης (Perkins et al, 2018).

Χρησιμοποιείται σε σοβαρές περιπτώσεις ARDS ως ελιγμός πρόσληψης και οι μετα-αναλύσεις έχουν ήδη δείξει βελτιώσεις στην οξυγόνωση. Αυτή η βελτιωμένη οξυγόνωση αποδίδεται στην αύξηση του αερισμού των περιοχών που έχουν διαχυθεί, βελτιώνοντας συνεπώς την αναντιστοιχία αερισμού-διάχυσης που παρατηρείται στο ARDS. Πρόσθετα οφέλη από την πρηνή θέση φαίνεται να είναι η μείωση του VILI. Υπάρχει αποδεδειγμένη μείωση της πνευμονικής καταπόνησης-πίεσης και της συγκέντρωσης εντός των πνευμόνων των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, καθώς και στην ποσότητα των υπερβολικά εκτεταμένων πνευμονικών περιοχών, η οποία μπορεί να αποδειχθεί σε αξονική τομογραφία. Η μείωση της πίεσης του πνεύμονα και του σχετικού VILI είναι μια σημαντική παθοφυσιολογική τροποποίηση σε σοβαρές περιπτώσεις ARDS. Εκτός από τη βελτιωμένη οξυγόνωση και τη μειωμένη ποσότητα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία των συστημικών οργάνων, η πρηνής θέση μπορεί να επηρεάσει την κάθαρση των κυψελιδικών υγρών. Η πρόληψη της πνευμονικής βλάβης εξοικονομεί κυψελιδικό επιθήλιο που σχετίζεται με αυξημένη κάθαρση υγρών και καλύτερα κλινικά αποτελέσματα. Συνολικά, αυτές οι παθοφυσιολογικές λογικές υποστηρίζουν την κλινική χρήση της στη θεραπεία του ARDS. Επιπλέον, υπάρχει μια αποδεδειγμένη μείωση της θνησιμότητας χρησιμοποιώντας αυτές σε σοβαρές περιπτώσεις ARDS (Ergan et al, 2019).

#### ***1.4.4 Διαχείριση υγρών***

Όπως με όλους τους ασθενείς της εντατικής, η διαχείριση υγρών είναι ζωτικής σημασίας. Ωστόσο, στο ARDS, γίνεται πιο περίπλοκο καθώς υπάρχει αυξημένη διαπερατότητα των πνευμόνων, η οποία οδηγεί σε συσσώρευση κυψελιδικών υγρών λόγω επιθηλιακής και ενδοθηλιακής βλάβης. Επιπλέον, οι εξωπνευμονικές αιτίες του ARDS οφείλονται συχνά σε σήψη, η οποία αυξάνει παγκοσμίως την αγγειακή διαπερατότητα. Διαισθητικά, η προσέγγιση για τη διαχείριση υγρών στο ARDS θα ήταν να αποφευχθεί η υπερβολική ενυδάτωση για να αποφευχθεί η υπερβολική διαρροή υγρών, αλλά να επιτραπεί επαρκής αιμάτωση των τελικών οργάνων. Μια μεγάλη δοκιμή δικτύου ARDS διαπίστωσε ότι αν και δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά θνησιμότητας 60 ημερών μεταξύ της προσέγγισης μείωσης της ενυδάτωσης και της περισσότερο ελεύθερης ενυδάτωσης, βελτιωμένη

λειτουργία των πνευμόνων και μικρότερη διάρκεια μηχανικού αερισμού παρατηρήθηκε στη περισσότερο συντηρητική ομάδα υγρών. Αν και δεν καταγράφηκαν εξωπνευμονικές έναντι πνευμονικών αιτιών για ARDS, οι ερευνητές σημείωσαν ότι η ισορροπία υγρού στην περισσότερο ελεύθερη ενυδάτωση ήταν παρόμοια με την ισορροπία ρευστού σε μελέτες χωρίς αυστηρά πρωτόκολλα ρευστού, αντικατοπτρίζοντας έτσι τις τρέχουσες πρακτικές ρευστού στις δύο αιτίες ARDS. Ενώ υπάρχουν πνευμονικές και εξωπνευμονικές προσβολές που οδηγούν σε ARDS, ένας μεγάλος βαθμός ασθενών έχει ARDS που σχετίζεται με σήψη. Αυτό είναι σημαντικό κατά την εξέταση του τύπου και του βαθμού διαχείρισης υγρών στο ARDS. Το ζήτημα της χρήσης κρυσταλλοειδών έναντι των κολλοειδών υδροξυαιθυλίου (HES) έχει μελετηθεί εκτενώς. Μια σημαντική αναθεώρηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας σχετικά με αυτό το ερώτημα έδειξε αυξημένο κίνδυνο θεραπείας με νεφρική αντικατάσταση, μετάγγιση RBC και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χρήση HES σε ασθενείς με σήψη. Η αρχική διαχείριση υγρών στο ARDS θα πρέπει να ακολουθεί τις οδηγίες της σηψαιμίας χωρίς να επιταχύνει υπερβολική ισορροπία υγρού καθώς σχετίζεται με κακές εκβάσεις. Επιπλέον, στο ARDS, με ή χωρίς σήψη, η κάθαρση των κυψελιδικών υγρών μειώνεται και η αυξημένη EVLW σχετίζεται με φτωχότερα αποτελέσματα. Η σήψη που οδηγεί σε ARDS συσχετίστηκε με σοβαρότερη εξασθένιση της κάθαρσης των κυψελιδικών υγρών και αυτή η κάθαρση δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση κατεχολαμινών, ντοπαμίνης ή κορτικοστεροειδών (Borel et al, 2019).

#### **1.4.5 Φαρμακευτικές θεραπείες**

Χρησιμοποιήθηκαν νευρομυϊκοί παράγοντες αποκλεισμού (NMBA) στη θεραπεία του ARDS. Τις περισσότερες φορές χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με καταστολή για τη διευκόλυνση του συγχρονισμού ασθενούς-αναπνευστήρα. Η ασύγχρονη αναπνοή μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες πιέσεις των αεραγωγών, η οποία σχετίζεται με βαρότραυμα και VILI. Όταν γίνονται προσπάθειες να ελεγχθούν οι αυξημένες πιέσεις των αεραγωγών ή να αυξηθεί η πρόσληψη πνευμόνων με την επιρρεπή θέση, χρησιμοποιούνται NMBA. Ένας κίνδυνος χρήσης NMBA είναι η μυϊκή αδυναμία και η εξάρτηση από τον αναπνευστήρα. Ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι η πρόωμη χρήση του cisatracurium σε σοβαρές περιπτώσεις (<150 PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>) ARDS βελτίωσε την επιβίωση 90 ημερών και αύξησε τον χρόνο εκτός του αναπνευστήρα χωρίς αύξηση της μυϊκής αδυναμίας. Επιπλέον, η μελέτη δεν βρήκε διαφορά στην ανταλλαγή αερίων μεταξύ ομάδων θεραπείας και εικονικού φαρμάκου. Προτείνεται ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα των NMBA σε αυτό το πλαίσιο οφείλονται σε μια αντιφλεγμονώδη ιδιότητα μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τους υποδοχείς νικοτινικής ακετυλοχολίνης, εκτός από τη βελτίωση του συγχρονισμού του αναπνευστήρα με τον ασθενή για την αποφυγή του VILI. Ενώ τα πνευμονικά προστατευτικά αποτελέσματα έχουν

παρατηρηθεί με NMBA, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιωθούν τα οφέλη και να εξεταστούν οι μηχανισμοί των δράσεών τους (Masa et al, 2019).

Ενώ τα κορτικοστεροειδή αποφεύγονται στις οδηγίες θεραπείας της σήψης, εκτός εάν υπάρχει υποκείμενο σοκ, έχουν υποβληθεί σε έρευνα για χρήση στο ARDS. Προτείνονται δύο μηχανισμοί για τις δράσεις των κορτικοστεροειδών με βάση τις δοσολογίες τους. Σε χαμηλές δόσεις (30 mg/kg/ημέρα) παρουσιάζουν μη γονιδιωματικά αποτελέσματα στην κυτταρική επιφάνεια για την αναστολή της αποκοκκιοποίησης των ουδετερόφιλων. Σε εκτενή εξέταση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρήση κορτικοστεροειδών στο ARDS, η χαμηλή δοσολογία δείχνει πιθανή βελτίωση της λειτουργίας των πνευμόνων και λιγότερο χρόνο που αφιερώνεται στον μηχανικό αερισμό, αλλά η χρήση υψηλής δοσολογίας θεωρείται επιβλαβής. Η επίδραση των χαμηλών δόσεων στη μακροχρόνια θνησιμότητα είναι ασαφής. Ορισμένες έρευνες δείχνουν ότι δεν υπάρχει όφελος για τη χρήση τους, ενώ άλλες δείχνουν συσχετίσεις μεταξύ της χρήσης κορτικοστεροειδών και της ανάπτυξης νευρομυοπάθειας. Επομένως απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση προτού τα κορτικοστεροειδή γίνουν ευρέως αποδεκτά ως θεραπεία ARDS (Scala & Pisani, 2018).

Η χρήση καταστολής στο ARDS διευκολύνει τον συγχρονισμό του αναπνευστήρα-ασθενούς, την άνεση και την υπνηλία του ασθενούς, τη χαμηλότερη χρήση οπιοειδών και είναι απαραίτητη για τον μηχανικό αερισμό. Η υπερβολική χρήση μπορεί να προκαλέσει εξάρτηση από τον αναπνευστήρα, μεγαλύτερη παραμονή στην εντατική και πιθανότητα εγκεφαλικής δυσλειτουργίας. Η έρευνα προτείνει ότι η τακτική διακοπή της καταστολής έναντι της συνεχούς καταστολής μπορεί να καταπολεμήσει αυτές τις παρενέργειες και να οδηγήσει σε άωξη των ημερών χωρίς αναπνευστήρα. Ένα αναδυόμενο ηρεμιστικό, η δεξμεδετομιδίνη, μειώνει τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού σε σύγκριση με την τομιδαζολάμη και την προποφόλη και αποφεύγει το σύνδρομο έγχυσης προποφόλης. Αυτός ο αδρενεργικός αγωνιστής α-2 προκαλεί κεντρική καταστολή και αναλγησία χωρίς σημαντική αναπνευστική καταστολή. Αυτή η έλλειψη αναπνευστικής καταστολής βοηθά ενδεχομένως στον απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα. (Crawshaw et al, 2018).

## **2 Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός**

### **2.1 Ορισμός**

Ο μη επεμβατικός αερισμός (NIV) είναι η παροχή οξυγόνου (υποστήριξη αερισμού) μέσω μάσκας προσώπου και κατά συνέπεια εξαλείφοντας την ανάγκη ενδοτραχειακού αεραγωγού. Το NIV



επιτυγχάνει φυσιολογικά οφέλη συγκριτικά με τον συμβατικό μηχανικό αερισμό, μειώνοντας το έργο της αναπνοής και βελτιώνοντας την ανταλλαγή αερίων (Masip et al, 2018).

Η παρέμβαση αναγνωρίζεται ως αποτελεσματική θεραπεία για αναπνευστική ανεπάρκεια σε χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο, καρδιογενές πνευμονικό οίδημα και άλλες αναπνευστικές παθήσεις χωρίς επιπλοκές, όπως δυσλειτουργία της αναπνευστικής αντλίας, τραύμα άνω αεραγωγών, πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα (Dumpra et al, 2018).

Το NIV λειτουργεί δημιουργώντας μια θετική πίεση αεραγωγών, η πίεση έξω από τους πνεύμονες είναι μεγαλύτερη από την πίεση μέσα στους πνεύμονες. Αυτό αναγκάζει τον αέρα να εισέρχεται στους πνεύμονες (κάτω από τη βαθμίδα πίεσης), μειώνοντας την αναπνευστική προσπάθεια και μειώνοντας την εργασία της αναπνοής. Βοηθά επίσης στο να διατηρούνται το θωρακικό τοίχωμα και οι πνεύμονες διευρυμένα αυξάνοντας τη λειτουργική υπολειμματική χωρητικότητα (την ποσότητα αέρα που απομένει στους πνεύμονες μετά τη εκπνοή) μετά από μια φυσιολογική (παλινρροιακή) εκπνοή. Αυτός είναι ο αέρας που στις κυψελίδες που διατίθενται για ανταλλαγή αερίων. Υπάρχουν δύο τύποι NIV, CPAP και BIPAP(Windisch et al, 2018b).

## **2.2 Εφαρμογή Μη-Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού**

Η χρήση μη επεμβατικού αερισμού θετικής πίεσης (NPPV) για τη θεραπεία τόσο της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARF) όσο και της χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας (CRF) έχει επεκταθεί σημαντικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες όσον αφορά το φάσμα των ασθενειών που πρέπει να αντιμετωπιστούν επιτυχώς, ρυθμίσεις εφαρμογής/προσαρμογή και επιτεύξιμους στόχους. Η επιλογή ενός αναπνευστήρα μπορεί να είναι ζωτικής σημασίας για την έκβαση του NPPV στην οξεία και χρόνια κατάσταση καθώς η κακή ανοχή και οι υπερβολικές διαρροές αέρα σχετίζονται σημαντικά με την αποτυχία αυτής της τεχνικής αερισμού. Συγχρονισμός και δυσφορία ασθενούς-αναπνευστήρα μπορεί να προκύψει όταν ο κλινικός ιατρός αποτύχει να ρυθμίσει επαρκώς το NPPV ως απόκριση στις απαιτήσεις αερισμού του ασθενούς τόσο κατά την εγρήγορση όσο και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αυτός ο στόχος μπορεί να επιτευχθεί ευκολότερα εάν κατανοηθούν πλήρως οι τεχνικές ιδιαιτερότητες του εφαρμοζόμενου αναπνευστήρα. Με την αυξανόμενη εφαρμογή του NPPV, ένα ευρύ φάσμα αναπνευστήρων έχει παραχθεί για να παρέχει μια μη επεμβατική υποστήριξη τόσο σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές όσο και σε πραγματικές καταστάσεις(Windisch et al, 2018a).

Ακόμα κι αν οποιοσδήποτε αναπνευστήρας μπορεί θεωρητικά να χρησιμοποιηθεί για την εκκίνηση του NPPV τόσο σε ARF όσο και σε CRF, η επιτυχία είναι πιο πιθανή εάν ο αναπνευστήρας είναι σε θέση (α) να αντισταθμίσει επαρκώς τις διαρροές, (β) επιτρέπει στον ιατρό να παρακολουθεί συνεχώς τις παραμέτρους συγχρονισμού και αερισμού ασθενών-αναπνευστήρα λόγω της εμφάνισης κυματομορφών πίεσης-ροής-όγκου και κυκλώματος διπλού άκρου, γ) να προσαρμόσει το κλάσμα

του εισπνεόμενου οξυγόνου (Fio<sub>2</sub>) για να εξασφαλιστεί η σταθερή οξυγόνωση και (δ) να προσαρμόζει την ευαισθησία της εισπνοής και της εκπνοής ώστε να βοηθήσει τη διαχείριση των ασυγχρονιών ασθενούς-αναπνευστήρα (Bourke et al, 2018).

Οι αναπνευστήρες μπορούν να ταξινομηθούν σε τέσσερις κατηγορίες: Οι οικιακοί αναπνευστήρες ελεγχόμενου όγκου ήταν τα πρώτα μηχανήματα που χρησιμοποιούσαν την παράδοση NPPV κυρίως για οικιακή φροντίδα. Ακόμα κι αν είναι καλά εξοπλισμένο με συναγερμούς, σύστημα παρακολούθησης και εσωτερική μπαταρία, η χρησιμότητά τους για την εφαρμογή NPPV περιορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την αδυναμία τους να αντισταθμίσουν τις διαρροές αέρα. Κατά συνέπεια, η εφαρμογή τους περιορίζεται σήμερα στη μη επεμβατική υποστήριξη επιλεγμένων περιπτώσεων νευρομυϊκών διαταραχών και στην επεμβατική υποστήριξη ασθενών με τραχειοτομές οι οποίοι εξαρτώνται από τον αερισμό (Yeung et al, 2018).

Ο αερισμός δύο επιπέδων είναι η εξέλιξη των συσκευών θετικής πίεσης (BIPAP) και αντλούν το όνομά τους από την ικανότητά τους να υποστηρίζουν αυθόρμητη αναπνοή με δύο διαφορετικές πιέσεις: μια θετική πίεση αεραγωγών εισπνοής (IPAP) και μια χαμηλότερη θετική πίεση αναπνευστικών οδών (EPAP) ή θετική πίεση στο τέλος της εκπνοής (PEEP). Αυτά τα μηχανήματα σχεδιάστηκαν ειδικά για να παρέχουν NPPV χάρη στην αποτελεσματικότητά τους στην αντιστάθμιση των διαρροών αέρα. Λόγω του εύχρηστου χειρισμού, της μεταφοράς, της έλλειψης συναγερμών και του συστήματος παρακολούθησης και του χαμηλού κόστους, η πρώτη γενιά αερισμού δύο επιπέδων ταιριάζει με τις ανάγκες για νυχτερινό NPPV σε χρόνιους ασθενείς με μεγάλη αυτονομία αερισμού. Ωστόσο, ο παραδοσιακός αερισμός δύο επιπέδων έδειξε σημαντικούς τεχνικούς περιορισμούς (κίνδυνος επανεμφάνισης του CO<sub>2</sub> λόγω του κύκλου ενός άκρου τους σε μη επινοημένες μάσκες, ανεπαρκής παρακολούθηση, έλλειψη συναγερμών και ανάμειξη O<sub>2</sub>, περιορισμένες πιέσεις παραγωγής, κακή απόδοση για την αντιμετώπιση της αύξησης του φορτίου του αναπνευστικού συστήματος, έλλειψη μπαταρίας), που έχουν ξεπεραστεί σε μεγάλο βαθμό από πιο εξελιγμένα μηχανήματα. Οι νεότερες γενιές αερισμού δύο επιπέδων έχουν αποκτήσει δημοτικότητα για την εφαρμογή οξείας NPPV, ειδικά σε περιβάλλοντα με υψηλότερα επίπεδα φροντίδας, καθώς και για την επεμβατική υποστήριξη χρόνιων ασθενών που εξαρτώνται από τον αερισμό στο σπίτι (Tilanus et al, 2017).

Ο αερισμός μονάδας εντατικής θεραπείας είχε αρχικά σχεδιαστεί για να παρέχει επεμβατικό αερισμό μέσω ενδοτραχειακού σωλήνα ή τραχειακού σωληνίσκου είτε σε ασθενείς στη ΜΕΘ είτε στη χειρουργική αίθουσα για να επιτραπούν χειρουργικές επεμβάσεις. Παρά την καλή παρακολούθηση των παραμέτρων αερισμού και των κυμάτων ροής-πίεσης-όγκου, καθώς και τη λεπτή ρύθμιση του Fio<sub>2</sub> και του κατά λεπτού αερισμού, η απόδοση των συμβατικών αναπνευστικών ΜΕΘ για την παροχή NPPV είναι χαμηλή καθώς δεν είναι σε θέση να

αντιμετωπίσουν διαρροές. Έτσι, αναπτύχθηκε μια νέα γενιά αερισμού MEΘ για την αποτελεσματική βοήθεια ασθενών με οξεία NPPV χάρη στην επιλογή αντιστάθμισης διαρροών (δηλαδή, "λειτουργία NPPV"), η οποία επιτρέπει τη μερική ή ολική διόρθωση ασυγχρονίας ασθενούς-αναπνευστήρα που προκαλείται από διαρροές αέρα, ακόμα και αν υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των μηχανών (Behke et al, 2019).

Ο ενδιάμεσος αερισμός συνδυάζει ορισμένα χαρακτηριστικά αερισμού διπλού επιπέδου, κύκλου όγκου και MEΘ (κύκλωμα διπλού άκρου, εξελιγμένα συστήματα συναγερμού και παρακολούθησης, εσωτερική μπαταρία, τόσο ογκομετρικές όσο και πιεσομετρικές λειτουργίες, ευρεία ρύθμιση παραμέτρων εισπνοής και εκπνοής). Αυτά τα νέα μηχανήματα μελετώνται για την κάλυψη των αναγκών του ασθενούς τόσο στο πλαίσιο περίθαλψης στο σπίτι όσο και στο νοσοκομείο, καθώς και για την ασφαλή μεταφορά ασθενών με κρίσιμη κατάσταση (Xu et al, 2017).

### **2.3 Παθοφυσιολογία του Μη Επεμβατικού στο ARDS**

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση της διασύνδεσης κράνους(helmet) προϋποθέτει την αναζωπύρωση του CO<sub>2</sub> λόγω του αυξημένου εσωτερικού όγκου. Στην πραγματικότητα, το κράνος λειτουργεί ως ημι-κλειστό σύστημα και ο βαθμός εκπνοής CO<sub>2</sub> εξαρτάται βασικά από την ποσότητα φρέσκου αερίου (πάνω από τον λεπτό αερισμό του ασθενούς) και την παραγωγή CO<sub>2</sub> από τον ασθενή. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη του Taccone σε φυσιολογικούς εθελοντές με υψηλούς ρυθμούς ροής φρέσκου αερίου (60 L/min), η εισπνεόμενη πίεση του CO<sub>2</sub> (PiCO<sub>2</sub>) ήταν κατά μέσο όρο 2,5 mmHg. Με ρυθμό ροής φρέσκου αερίου 10 L/min, ο μέσος όρος PiCO<sub>2</sub> ήταν 13,7 mmHg, ποσότητα αναπνοής παρόμοια με αυτήν που επιτεύχθηκε με αερισμό MEΘ (μέσος όρος PiCO<sub>2</sub> 12,4 mmHg) όπως αυτός που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη του Patel. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ο ρυθμός ροής αέρα πρέπει να είναι πάνω από τον ελάχιστο όγκο των ασθενών. Αυτή η ποσότητα είναι επίσης γνωστή ως ροή προκατάληψης και μπορεί να ρυθμιστεί σε ορισμένους μηχανικούς αερισμούς εντός προκαθορισμένης περιοχής. Στον μηχανικό αερισμό που χρησιμοποιείται στη μελέτη του Patel, αυτή η ποσότητα περιορίζεται στα 10 L/min και δεν σχετίζεται με την μέγιστη εισπνευστική ροή που εμφανίζεται από τον αερισμό. Είναι η ροή προκατάληψης και όχι η εισπνευστική ροή η ποσότητα που έχει σημασία για την αναζωογόνηση του CO<sub>2</sub>, αυτό που υποδηλώνει ότι υπήρξε σημαντική αναζωπύρωση στη μελέτη του Patel (Bellani et al, 2017).

Τούτου λεχθέντος, το ζήτημα είναι η σύνδεση του πιθανού σχετικού αερισμού νεκρού χώρου στην ομάδα κράνους με τον μειωμένο αναπνευστικό ρυθμό (24,5 έναντι 29,1 bpm στην ομάδα μάσκας προσώπου) μαζί με χαμηλότερα επίπεδα υποστήριξης πίεσης (8 έναντι 11 cmH<sub>2</sub>O στο πρόσωπο ομάδα μασκών). Πιστεύεται ότι οι υψηλότερες τιμές PEEP στην ομάδα κράνους μπορεί να ήταν το κλειδί. Τα υψηλότερα επίπεδα PEEP μπορούν να προωθήσουν την πρόσληψη κυψελιδικών

μονάδων που οδηγούν τόσο σε μειωμένη διακλάδωση όσο και σε μειωμένο αερισμό νεκρού χώρου. Με άλλα λόγια, είναι πιθανό ότι τα υψηλότερα επίπεδα PEEP ήταν υπεύθυνα όχι μόνο για καλύτερη οξυγόνωση (και επομένως χαμηλότερο ρυθμό διασωλήνωσης), αλλά και για βελτιωμένη αποβολή CO<sub>2</sub> (Arulkumaran et al, 2020).

Ίσως μια από τις σημαντικότερες συνεισφορές της μελέτης του Patel ήταν να τονιστεί ότι ο προστατευτικός αερισμός είναι τόσο σημαντικός κατά τη διάρκεια της NIV όσο και κατά τον επεμβατικό μηχανικό αερισμό σε ασθενείς με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια. Οι στρατηγικές προστασίας των πνευμόνων ήταν μια σημαντική εξέλιξη στη θεραπεία ασθενών με ARDS. Τέτοιες στρατηγικές βελτιώνουν την επιβίωση συνδυάζοντας τη χρήση χαμηλών όγκων, χαμηλών πιέσεων πλατώ και υψηλών τιμών PEEP. Σε αντίθεση με τους ασθενείς υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό, για τους οποίους υπάρχουν καθιερωμένα προστατευτικά πρωτόκολλα αερισμού, το NIV δεν διαθέτει επί του παρόντος πρωτόκολλα εξαερισμού που αποσκοπούν στην αποφυγή των μηχανισμών πνευμονικής βλάβης που προκαλείται από αερισμό. Αυτή είναι ίσως μια από τις σημαντικότερες δυσκολίες της χρήσης του NIV σε ασθενείς με ARDS. Ως αποτέλεσμα, χρησιμοποιούνται συνήθως μη προστατευτικές ρυθμίσεις. Για παράδειγμα, χρησιμοποιήθηκαν παλινδρομικοί όγκοι μεγαλύτεροι από 10 mL ανά χιλιόγραμμα προβλεπόμενου σωματικού βάρους σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε μια πρόσφατη ευρωπαϊκή ομάδα οξέων υποξαιμικών ασθενών. Σε αυτή τη μελέτη, ο παλινδρομικός όγκος ήταν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της αποτυχίας NIV, γεγονός που υποδηλώνει ότι η στενή παρακολούθηση του παλινδρομικού όγκου είναι σημαντική. Σε ασθενείς με επίμονα υψηλό όγκο παλινδρομίας, ο πρώιμος επεμβατικός αερισμός μπορεί να είναι μια λογική επιλογή για την αποφυγή τραυματισμού των πνευμόνων (Lucchini et al, 2020).

Στη μελέτη του Patel, εκτός από τα υψηλότερα επίπεδα PEEP στην ομάδα του κράνους, η πίεση ήταν επίσης χαμηλότερη, οι ρυθμίσεις και πάλι συνάδουν με μια στρατηγική προστασίας των πνευμόνων. Ανάλυση δεδομένων από προηγούμενες δημοσιευμένες δοκιμές προστατευτικών στρατηγικών αερισμού στο ARDS, έδειξε πρόσφατα ότι η driving pressure (πίεση οροπέδου μείον PEEP) ήταν η μεταβλητή που σχετίζεται περισσότερο με την επιβίωση. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώθηκε αργότερα σε μια μεγάλη μελέτη σε ασθενείς με ARDS και επίσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό για γενική αναισθησία, στους οποίους οι χαμηλότερες πιέσεις κατά τη διάρκεια της ενδοεγχειρητικής περιόδου συσχετίστηκαν με λιγότερες μετεγχειρητικές πνευμονικές επιπλοκές (Alraddadi et al, 2019).

Τα ευρήματα της μελέτης του Patel υπογραμμίζουν τη σημασία του σχεδιασμού ενός πρωτοκόλλου NIV ειδικά για ασθενείς με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια. Στην υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, το πρωτόκολλο συνίσταται συνήθως στην εφαρμογή αρκετής

υποστήριξης πίεσης για τη βελτίωση του κυψελιδικού υποαερισμού και για την εκφόρτωση των αναπνευστικών μυών, συνήθως σε συνδυασμό με χαμηλές τιμές PEEP έως ότου επιλυθεί η υποκείμενη κατάσταση. Στην υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια, οι κύριοι στόχοι είναι η βελτίωση της οξυγόνωσης, η εκφόρτωση των αναπνευστικών μυών και η ανακούφιση της δύσπνοιας. Ο πρώτος στόχος είναι μια ρύθμιση αερισμού με τη χρήση υψηλότερων επιπέδων PEEP για τη στρατολόγηση και τη σταθεροποίηση του πνευμονικού ιστού που είχε καταρρεύσει προηγουμένως. Ως εκ τούτου, το PEEP είναι ο κύριος παράγοντας για τη βελτίωση της οξυγόνωσης και πιστεύεται ότι είναι η ρύθμιση που πρέπει να έχει προτεραιότητα, καθώς θα μπορούσε να μειώσει την ανάγκη για υψηλές εισπνευστικές πιέσεις. Επιπλέον, η βελτιστοποίηση του PEEP μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη πρόσληψη παλιρροϊκών, βελτιωμένο νεκρό χώρο και μειωμένη προσπάθεια εισπνοής που οδηγεί σε χαμηλότερους παλιρροϊακούς όγκους. Οι παλιρροϊακοί όγκοι πρέπει να παρακολουθούνται και τα επίπεδα στήριξης της πίεσης να προσαρμόζονται ανάλογα ώστε να αποφεύγονται οι παλιρροϊακοί όγκοι άνω των 8 mL ανά χιλιόγραμμα προβλεπόμενου σωματικού βάρους. Οι πιέσεις οδήγησης πρέπει να διατηρούνται χαμηλές. Στην αδυναμία τήρησης αυτών των βασικών προστατευτικών αρχών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διασωλήνωση (Rochwerf et al, 2017).

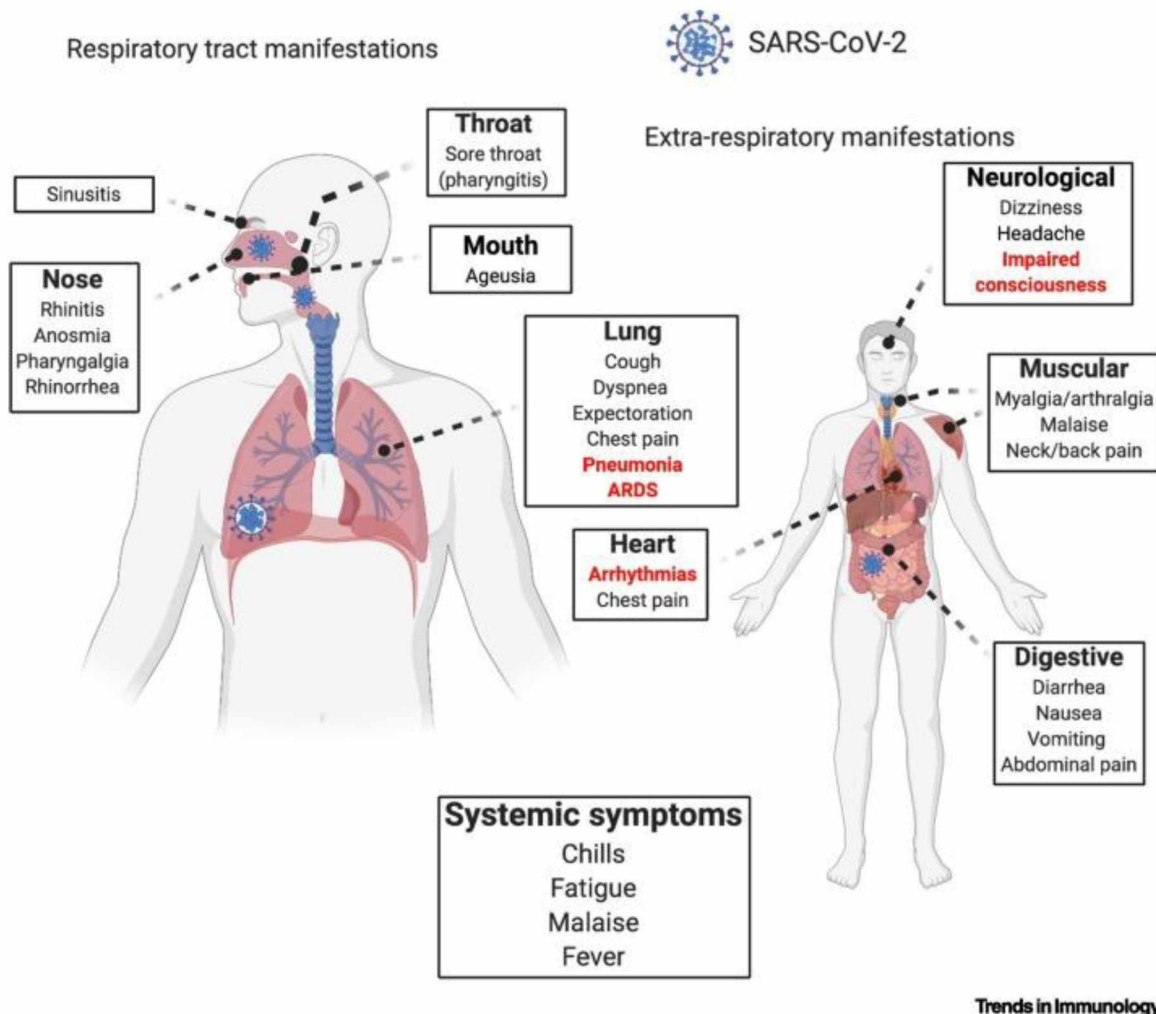
### **3 COVID-19**

#### **3.1 Ορισμός**

Ο κορονοϊός SARS-CoV-2 (οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κορονοϊού 2), ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη νόσο COVID-19 (νόσος κορονοϊού 2019), έχει μολύνει πάνω από 9,5 εκατομμύρια ανθρώπους και έχει προκαλέσει περισσότερους από 480.000 θανάτους παγκοσμίως, από τις 24 Ιουνίου 2020. Ενώ το SARS-CoV-2 είναι γνωστό ότι προκαλεί σημαντική πνευμονική νόσο, συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας και του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), οι κλινικοί γιατροί έχουν παρατηρήσει πολλές εξωπνευμονικές εκδηλώσεις του COVID-19. Η κλινική εμπειρία και η αναδυόμενη βιβλιογραφία υποδηλώνουν ότι μπορεί να επηρεαστούν όλα τα αιματολογικά, καρδιαγγειακά, νεφρικά, γαστρεντερικά και ηπατοβολικά, ενδοκρινολογικά, νευρολογικά, οφθαλμολογικά και δερματολογικά συστήματα. Αυτή η παθολογία μπορεί να αντικατοπτρίζει είτε εξωπνευμονική διάδοση και αντιγραφή του SARS-CoV-2, όπως έχει παρατηρηθεί για άλλους ζωνοσογόνους ιούς, ή εκτεταμένες ανοσοπαθολογικές συνέπειες της νόσου (Andelic, 2021).

### 3.2 Παθογένεια

Σε γενικές γραμμές, τα συνηθισμένα CoVs κρυολογήματος προκαλούν ήπια συμπτώματα URT και περιστασιακή γαστρεντερική εμπλοκή. Αντίθετα, η μόλυνση με πολύ παθογόνα CoV, συμπεριλαμβανομένου του SARS-CoV-2, προκαλεί σοβαρά συμπτώματα τύπου «γρίπης» που μπορούν να εξελιχθούν σε οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (ARDS), πνευμονία, νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα είναι πυρετός, βήχας και δύσπνοια, που αντιπροσωπεύουν το 83%, το 82% και το 31% των ασθενών με COVID-19 (N = 99), αντίστοιχα, σε μια επιδημιολογική μελέτη. Η περίοδος επώασης στο COVID-19 είναι γρήγορη: ~ 5–6 ημέρες έναντι 2–11 ημερών σε λοιμώξεις SARS-CoV. Καθώς η πανδημία εξελίσσεται, έχει γίνει όλο και πιο ξεκάθαρο ότι ο COVID-19 δεν περιλαμβάνει μόνο ταχείες αναπνευστικές/γαστρεντερικές ασθένειες, αλλά μπορεί επίσης να έχει μακροχρόνιες επιπτώσεις, όπως η φλεγμονή του μυοκαρδίου, περικαρδίου και εγκεφαλίτιδα. Επιπλέον, σοβαρές περιπτώσεις COVID-19 δεν περιορίζονται στον ηλικιωμένο πληθυσμό όπως αναφέρθηκε αρχικά. Παιδιά και νεαροί διατρέχουν επίσης κίνδυνο. Από διαγνωστική σκοπιά, ο COVID-19 παρουσιάζει ορισμένους «χαρακτηριστικούς» εργαστηριακούς και ακτινολογικούς δείκτες, οι οποίοι μπορούν να βοηθήσουν στην αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου. Μαζί, ο COVID-19 αρχικά παρουσιάζει συμπτώματα τύπου «γρίπης» και μπορεί αργότερα να εξελιχθεί σε απειλητική για τη ζωή συστηματική φλεγμονή και δυσλειτουργία πολλών οργάνων (Betancourt et al 2021).



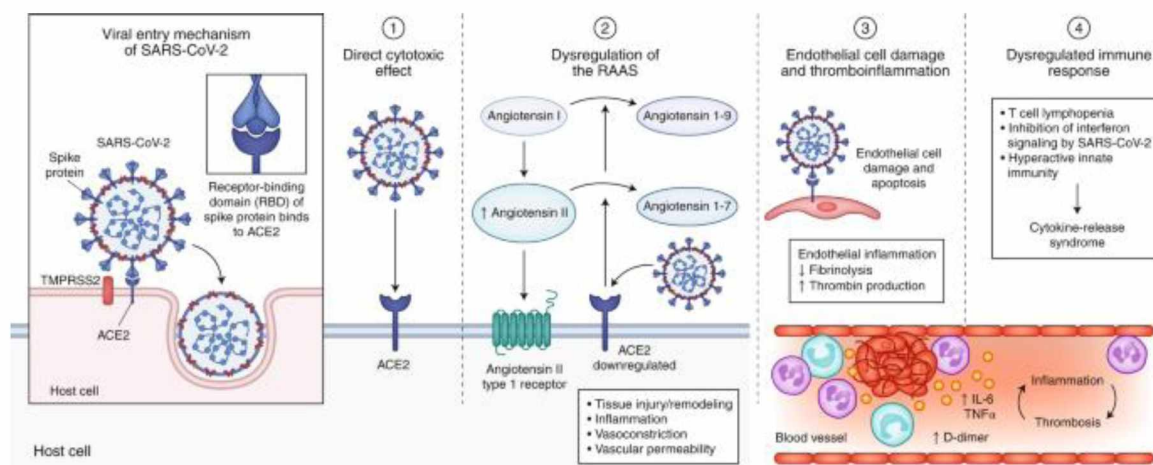
(Serag & El Zeftawy, 2021)

Οι εκδηλώσεις COVID-19 σε ανθρώπους έχουν περιγραφεί ότι ενσωματώνουν πολλαπλά συστήματα σώματος με ποικίλους βαθμούς έναρξης και σοβαρότητας. Τόσο οι εκδηλώσεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού όσο και της κατώτερης αναπνευστικής οδού είναι συχνά οι πιο εμφανείς εάν ένας ασθενής δεν είναι ασυμπτωματικός, εκτός από τα συστηματικά συμπτώματα που αναφέρονται συχνότερα ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου. Τα κόκκινα επισημασμένα σημεία/συμπτώματα τείνουν να υπερεκπροσωπούνται σε σοβαρούς ασθενείς, αλλά κοινά συμπτώματα εμφανίζονται επίσης σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις COVID-19 (Li et al 2021).

### 3.3 Παθοφυσιολογία

Ο SARS-CoV-2 φαίνεται να χρησιμοποιεί μηχανισμούς για την αναγνώριση υποδοχέων παρόμοιους με εκείνους που χρησιμοποιήθηκαν από προηγούμενους λοιμογόνους κορονοϊούς, όπως το SARS-CoV, το παθογόνο που ευθύνεται για την επιδημία SARS του 2003 (αναφ. Η πρωτεΐνη ακίδα κορονοϊού διευκολύνει

την είσοδο του ιού στα κύτταρα στόχους. Η ακίδα του SARS-CoV και του SARS CoV-2 εμπλέκουν το ACE2 (ένζυμο μετατροπής αγγειοτενσίνης 2) ως υποδοχέα εισόδου. Επιπλέον, η είσοδος κυττάρων απαιτεί εκκίνηση της πρωτεΐνης ακίδων από την κυτταρική πρωτεάση σερίνης TMPRSS2 ή άλλες πρωτεάσες. Απαιτείται συν-έκφραση στην κυτταρική επιφάνεια των ACE2 και TMPRSS2 για την ολοκλήρωση αυτής της διαδικασίας εισαγωγής. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα με την οποία ο ιός συνδέεται με το ACE2 είναι καθοριστικός παράγοντας για τη μεταδοτικότητα, όπως φαίνεται σε μελέτες του SARS-CoV. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μεγαλύτερη συγγένεια δέσμευσης του SARS-CoV-2 στο ACE2 από το SARS-CoV στο ACE2, το οποίο μπορεί να εξηγήσει εν μέρει την αυξημένη μεταδοτικότητα του SARS-CoV-2 (Harris et al, 2021).



(Blonz et al, 2021)

Το SARS-CoV-2 εισέρχεται στα κύτταρα ξενιστές μέσω της αλληλεπίδρασης της ακίδας της πρωτεΐνης με τον υποδοχέα εισόδου ACE2 παρουσία TMPRSS2 (αριστερά). Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί για το COVID-19 που προκαλούνται από μόλυνση με SARS-CoV-2 περιλαμβάνουν (1) άμεση βλάβη που προκαλείται από ιό, (2) δυσλειτουργία του RAAS ως συνέπεια της μείωσης του ACE2 που σχετίζεται με την είσοδο του ιού, η οποία οδηγεί σε μειωμένη διάσπαση της αγγειοτενσίνης I και της αγγειοτενσίνης II, (3) βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων και φλεγμονή της θρομβίνης. και απορύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης και υπερφλεγμονή που προκαλείται από την αναστολή της σηματοδότησης ιντερφερόνης από τον ιό, τη λεμφοεπιβολή T κυττάρων και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, ιδιαίτερα IL-6 και TNFα.



Οι βασικοί μηχανισμοί που μπορεί να έχουν ρόλο στην παθοφυσιολογία του τραυματισμού πολλαπλών οργάνων μετά τη μόλυνση με SARS-CoV-2 περιλαμβάνουν άμεση τοξικότητα από τον ιό, βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων και θρομβοφλεγμονή, δυσλειτουργία της ανοσολογικής απόκρισης και δυσλειτουργία της ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης σύστημα (RAAS). Η σχετική σημασία αυτών των μηχανισμών στην παθοφυσιολογία του COVID-19 προς το παρόν δεν είναι πλήρως κατανοητή. Ενώ μερικοί από αυτούς τους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της εισόδου με μεσολάβηση του ACE2 και της βλάβης των ιστών και της δυσλειτουργίας του RAAS, μπορεί να είναι μοναδικοί για το COVID-19, η ανοσολογική παθογένεση που προκαλείται από τη συστηματική απελευθέρωση κυττοκινών και οι δυσλειτουργίες μικροκυκλοφορίας μπορεί επίσης να εμφανιστούν δευτερογενώς μετά τη σήψη (Pilz, 2021).

### 3.4 Επιπλοκές

- Η ηλικία και το φύλο έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τη σοβαρότητα των επιπλοκών του COVID-19. Τα ποσοστά νοσηλείας και θανάτου είναι μικρότερα από 0,1% σε παιδιά, αλλά αυξάνονται σε 10% ή περισσότερο σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι άνδρες είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν σοβαρές επιπλοκές σε σύγκριση με τις γυναίκες ως συνέπεια της λοίμωξης SARS-CoV-2. Οι ασθενείς με καρκίνο και λήπτες μοσχεύματος οργάνων διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών COVID-19 λόγω της ανοσοκατασταλμένης κατάστασής τους.
- Οι κύριες επιπλοκές που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με SARS-CoV-2 μπορεί να περιλαμβάνουν:
- πήξη του αίματος, κυρίως διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, φλεβική θρομβοεμβολή, αυξημένα D-διμερές και παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης.
- Λαρυγγικό οίδημα και λαρυγγίτιδα σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο με COVID-19.
- Νεκρωτική πνευμονία λόγω υπερμόλυνσης που προκαλείται από λοίμωξη σταφυλόκοκκου η οποία παράγει έκκριση λευκοσιδίνης Pantan-Valentine. Αυτή η υπερμόλυνση είναι συνήθως θανατηφόρα.
- Καρδιαγγειακές επιπλοκές, όπως οξεία περικαρδίτιδα, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, οξεία μυοκαρδιακή βλάβη (που σχετίζεται με αυξημένη τροπονίνη στον ορό), νέες ή επιδεινούμενες αρρυθμίες και νέα ή επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.
- Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Περίπου το 5% των ασθενών με COVID-19 χρειάζονται είσοδο σε μονάδα εντατικής θεραπείας επειδή αναπτύσσουν σοβαρή νόσο που περιπλέκεται από το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.
- Σήψη, σηπτικό σοκ και ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων.

- Υψηλότερος κίνδυνος θανάτου, ιδιαίτερα σε άνδρες ασθενείς με σοβαρή νόσο, παρουσία καρδιακού τραυματισμού και καρδιακών επιπλοκών, υπεργλυκαιμίας και ασθενών που λαμβάνουν υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών.
- Πνευμονία έως και 30% των ασθενών που χρειάζονται εντατικό μηχανικό αερισμό.
- Μαζική πνευμονική εμβολή περιπλεγμένη από οξεία δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια (Bhuiyan et al, 2021).

## 3.5 Απεικονιστικά Ευρήματα

### 3.5.1 Μοριακές δοκιμές (RT-PCR)

Τα δείγματα συλλέγονται από την ανώτερη αναπνευστική οδό μέσω ρινοφαρυγγικών και στοματοφαρυγγικών επιχρισμάτων και από την κατώτερη αναπνευστική οδό μέσω εξαγόμενων πτυέλων και βρογχοκυψελιδικής πλύσης (μόνο για ασθενείς με μηχανικό αερισμό). Αφού φυλάσσονται στους 4 ° C, τα δείγματα αποστέλλονται στο εργαστήριο όπου γίνεται ενίσχυση του ιικού γενετικού υλικού μέσω μιας διαδικασίας αντίστροφης μεταγραφής. Αυτό περιλαμβάνει τη σύνθεση ενός δίκλωνου μορίου DNA από το υπάρχον ιικό RNA είτε από αντίστροφη μεταγραφή PCR (RT-PCR) ή σε RT-PCR πραγματικού χρόνου. Τέλος, τα διατηρημένα τμήματα του γενετικού κώδικα SARS-CoV-2 αναγνωρίζονται στο ενισχυμένο γενετικό υλικό. Η δοκιμή συνιστάται να επαναληφθεί για επαλήθευση σε περιπτώσεις θετικού τεστ και πάλι για επιβεβαίωση της ιογενούς κάθαρσης σε θετικές περιπτώσεις COVID-19. Η ευαισθησία αυτών των εξετάσεων δεν είναι πολύ υψηλή, δηλαδή περίπου το 53,3% των ασθενών που επιβεβαιώθηκαν με COVID-19 είχαν θετικά στοματοφαρυγγικά επιχρίσματα και περίπου το 71% των ασθενών ήταν θετικοί στο RT-PCR με δείγματα πτυέλων. Τα αποτελέσματα PCR συνήθως δείχνουν θετικά μετά από 2-8 ημέρες (Dooling, 2021).

### 3.5.2 Ορολογία

Μέχρι σήμερα, δεν έχει αναπτυχθεί αποτελεσματικό τεστ αντισωμάτων. Συνεχίζεται μια έρευνα για τα κέντρα ελέγχου και πρόληψης ασθενειών σε μια δοκιμή που αναπτύχθηκε από το Ερευνητικό Κέντρο Εμβολίων των ΗΠΑ στα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας, η οποία φαίνεται να έχει ειδικότητα μεγαλύτερη από 99% με ευαισθησία 96% (Ayoubjhani et al, 2021).

### 3.5.3 Εξέταση αίματος

Σε πολλές περιπτώσεις παρατηρείται αυξημένος ή μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (και λεμφοπενία), το οποίο θεωρείται επίσης ενδεικτικό για χειρότερη πρόγνωση.

Μπορούν να παρατηρηθούν αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης, C αντιδραστικής πρωτεΐνης, κρεατινικής κινάσης (CK MB και CK MM), ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης και αμινοτρανσφεράσης αλανίνης.

Σε ορισμένους ασθενείς παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα D-διμερών και αυξημένη αναλογία ουδετερόφιλων-λεμφοκυττάρων.

Ανωμαλίες πήξης μπορεί να παρατηρηθούν σε σοβαρές περιπτώσεις, όπως υποδηλώνεται από την αύξηση του χρόνου προθρομβίνης και τη διεθνή ομαλοποιημένη αναλογία(INR) (Islam & Rahman, 2021).

### **3.5.4 Ακτινογραφία θώρακα**

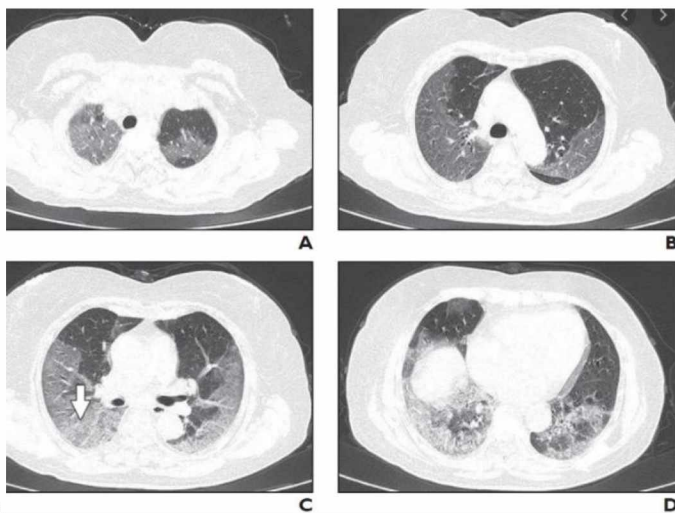
Η ακτινογραφία θώρακος είναι συνήθως ασαφής στα πρώτα στάδια της νόσου και ενδέχεται να μην εμφανίζει σημαντικές αλλαγές. Καθώς η μόλυνση εξελίσσεται, παρατηρούνται βαμβακόμορφες πολυεστιακές κυψελιδικές διηθήσεις, οι οποίες μπορεί επίσης να σχετίζονται με υπεζωκοτική συλλογή (Anderson et al, 2021).

## **3.6 Στρατηγικές Διαχείρισης**

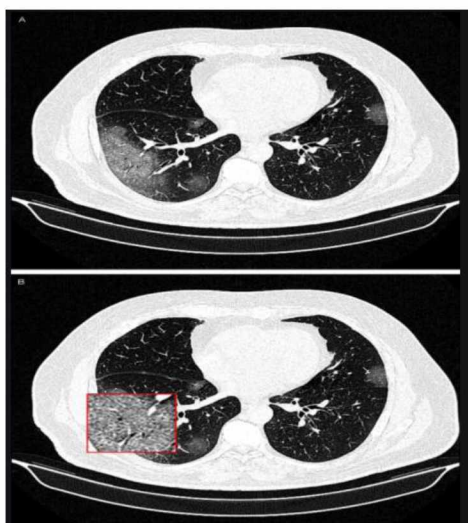
Η θεραπεία είναι κυρίως συμπτωματική και υποστηρικτική στις περισσότερες περιπτώσεις. Αρχικά, ο ασθενής που παρουσιάζεται σε κατάσταση έκτακτης ανάγκης κατηγοριοποιείται σε ήπια, μέτρια ή σοβαρή ανάλογα με τα συμπτώματα. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ήπια έως μέτρια συμπτώματα όπως πυρετό, επίμονο ξηρό βήχα, μυαλγίες, αρθραλγίες και δύσπνοια. Ένα μικρό μέρος ασθενών μπορεί επίσης να εμφανιστεί με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας με σχετιζόμενη σήψη ή ανεπάρκεια πολλών οργάνων (Latini et al, 2021).

### **3.6.1 Αξονική τομογραφία**

Η αξονική τομογραφία υψηλής ανάλυσης (HRCT) είναι εξαιρετικά ευαίσθητη και είναι η μέθοδος επιλογής για τη διάγνωση της πνευμονίας COVID-19, ακόμη και σε αρχικά στάδια της ασθένειας. Τα πιο κοινά χαρακτηριστικά είναι οι πολυεστιακές διμερείς περιοχές που σχετίζονται με την ενοποίηση και μια ανομοιογενή περιφερειακή κατανομή, με μεγαλύτερη συμμετοχή των κάτω λοβών. Ένα «αντίστροφο φωτιστέφανο» παρατηρείται επίσης σε ορισμένους ασθενείς, το οποίο αναγνωρίζεται ως εστιακή περιοχή αδιαφάνειας που περιβάλλεται από έναν περιφερειακό δακτύλιο με ενοποίηση. Άλλα ευρήματα περιλαμβάνουν υπεζωκοτική συλλογή, σπηλαιώση, ασβεστοποίηση και λεμφαδενοπάθεια (Geidelberg et al,



2021).



### 3.6.2 Ήπιες περιπτώσεις (επίπεδα SpO<sub>2</sub> 94%–97% στον αέρα του δωματίου)

#### 3.6.2.1 Θεραπεία οξυγόνου μέσω ρινικού σωληνίσκου/απλή μάσκα προσώπου

Για τη διαχείριση ασθενών που παρουσιάζουν αναπνευστική δυσχέρεια λόγω του COVID-19, το δωμάτιο εντατικής πρέπει να είναι καλά εφοδιασμένο με λειτουργικά συστήματα οξυγόνου, παλμικά οξύμετρα και μίας χρήσης διεπαφές παροχής οξυγόνου, όπως ρινικοί σωληνίσκοι, απλές μάσκες προσώπου, μάσκες venturi και μάσκες με δεξαμενή (Kwok et al, 2021).

Η θεραπεία με οξυγόνο ξεκινά με την άφιξη του ασθενούς σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης και χορηγείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης. Για ασθενείς που παρουσιάζουν ήπια δύσπνοια και επίπεδο SpO<sub>2</sub> μεταξύ 94% και 97%, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια απλή μάσκα προσώπου ή ένας ρινικός σωληνίσκος για παροχή οξυγόνου. Σε ασθενείς που διατηρούν SpO<sub>2</sub>30/min ή επίμονη δύσπνοια, το οξυγόνο χορηγείται μέσω μάσκας venturi 40% για να εξασφαλιστεί υψηλότερο επίπεδο σταθερής παροχής οξυγόνου. Η επανεκτίμηση πρέπει να γίνει μετά από 10 λεπτά και αν σταθεροποιηθεί ξανά στις 6 ώρες. Εάν υπάρχει μικρή ή καθόλου

βελτίωση μετά από 6 ώρες σε μάσκα venturi, πρέπει να ληφθεί υπόψη ο μη επεμβατικός εξαερισμός (NIV). Οι μάσκες NRB περιορίζουν τη διασπορά αερολύματος, προσφέροντας έτσι ασφαλέστερη εναλλακτική λύση για συμπληρωματική παροχή οξυγόνου (Amar et al, 2021).

Εκτός από τη θεραπεία με οξυγόνο, οι ήπιες περιπτώσεις μπορεί να αντιμετωπιστούν σε συμπτωματική βάση με αντιπυρετικά (ακεταμινοφαίνη) για πυρετό και πόνο, συμπλήρωση στοματικών υγρών και επαρκή διατροφή. Η υδροξυχλωροκίνη (HCQS) μπορεί να εξεταστεί για περιπτώσεις με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου όπως ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών και συννοσηρότητες όπως νοσηρή παχυσαρκία, υπέρταση, ΧΑΠ, διαβήτη, χρόνια νεφρική/ηπατική νόσο και εγκεφαλοαγγειακή νόσο (Li Hingrat et al., 2021).

### **3.6.3 Μέτριες περιπτώσεις (επίπεδα SpO<sub>2</sub> 90% –94% στον αέρα του δωματίου)**

Οι ασθενείς με μέτρια νόσο (SpO<sub>2</sub> 90% - 94% στον αέρα του δωματίου) πρέπει να απομονωθούν ώστε να μετριάσει η μετάδοση του ιού. Πρέπει να ληφθεί ένα λεπτομερές κλινικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού προϋπάρχουσων συννοσηρών συνθηκών. Θα πρέπει να υπάρχει παρακολούθηση ζωτικών σημείων και κορεσμού οξυγόνου (επίπεδα SpO<sub>2</sub>), μαζί με έρευνες όπως πλήρης αριθμός αίματος, ΗΚΓ και ακτινογραφία στο θώρακος (Andelic et al, 2021).

### **3.6.4 Θεραπεία ρινικού οξυγόνου υψηλής ροής (HFNO) και NIV**

Η θεραπεία με HFNO χρησιμοποιείται σε αυτές τις περιπτώσεις όπου δεν είναι δυνατόν να διατηρηθεί το SpO<sub>2</sub> > 92% ή/και δεν υπάρχει βελτίωση στη δύσπνοια μέσω τυπικής θεραπείας οξυγόνου μέσω μάσκας προσώπου. Ο ρυθμός ροής οξυγόνου στη θεραπεία HFNO είναι το μέγιστο 60 L/min, υγρός και θερμός και πρέπει να προσαρμόζεται συνεχώς σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς. Διαπιστώνεται επίσης ότι είναι ευεργετικό για συνεχή διακοπή θετικής πίεσης των αεραγωγών (CPAP) μεταξύ των κύκλων, καθώς και σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια για τους οποίους απαιτείται υποβοηθούμενη τραχειακή διασωλήνωση οπτικών ινών. Αυτή η θεραπεία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε υπερκαπνικό ασθενή και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε χώρους αρνητικής πίεσης. Συνιστάται στους ασθενείς που δεν βελτιώνονται μετά από μία ώρα με ροή >50 L/min και FiO<sub>2</sub> >70% να μεταβούν στο NIV. Το NIV από το CPAP έχουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση της αναπνευστικής ανεπάρκειας που προκαλείται λόγω του COVID-19. Το NIV χορηγείται συνήθως μέσω μάσκας πλήρους προσώπου ή στοματικής ρινικής μάσκας, αλλά μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω κράνους για να μειωθεί ο αερισμός. Το CPAP ξεκινά με 8-10 cm H<sub>2</sub>O και FiO<sub>2</sub> 60% και προσαρμόζεται ανάλογα με τη ανταπόκριση του ασθενούς. Άλλες θεραπείες σε μέτρια νόσο COVID-19 περιλαμβάνουν HCQS 400 mg δύο φορές την ημέρα ακολουθούμενο από 200 mg δύο φορές την ημέρα για τις επόμενες 4 ημέρες (σε περιπτώσεις χωρίς ενδείξεις καρδιακής νόσου), ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη 0,5-1 mg/kg για 3

ημέρες (κατά προτίμηση εντός 48 ωρών από την εισαγωγή) και αντιπηκτική μέσω προφυλακτικής δόσης ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) (ενοξαπαρίνη 40 mg ανά ημέρα υποδορίως). Τα αντιβιοτικά συνίστανται για τη διαχείριση δευτερογενών βακτηριακών λοιμώξεων. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για σημεία αιμοδυναμικής αστάθειας και αυξημένης ζήτησης οξυγόνου όπως υποδεικνύεται από την κοιλιακή αναπνοή και η χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών. Παρόλο που υπήρξαν ανησυχίες σχετικά με την παραγωγή αερολύματος με τη χρήση της θεραπείας HFNO και του NIV, οι αίθουσες αρνητικής πίεσης και η χορήγηση οξυγόνου μέσω ενός κατάλληλου κράνους, αντίστοιχα, έχουν αντιμετωπίσει σε μεγάλο βαθμό αυτό το ζήτημα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με HFNO πρέπει να παρακολουθούνται από προσωπικό που έχει εμπειρία με ενδοτραχειακή διασωλήνωση σε περίπτωση που ο ασθενής δεν βελτιωθεί μετά από ένα σύντομο χρονικό διάστημα ή αποσυμπιεσθεί απότομα (Betancourt et al, 2021).

### **3.6.5 Σοβαρές περιπτώσεις (επίπεδα $SpO_2 \leq 90\%$ στον αέρα του δωματίου ή ασθενείς με ARDS)**

Για ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή νόσο/ARDS, η άμεση θεραπεία οξυγόνου πρέπει να ξεκινήσει με 5 L/min και ρυθμό ροής για στόχο  $SpO_2 \geq 90\%$  σε μη έγκυους ενήλικες και  $SpO_2 \geq 92-96\%$  σε έγκυες ασθενείς. Σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία οξυγόνου που παρέχεται μέσω μάσκας προσώπου, η θεραπεία HFNO είναι πολύ πιο αποτελεσματική στη μείωση της ανάγκης για διασωλήνωση σε αυτές τις περιπτώσεις. Σε περιπτώσεις υπερκαπνίας (επιδείνωση της αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και καρδιογενετικού πνευμονικού οιδήματος), αιμοδυναμική αστάθεια, πολυεγική ανεπάρκεια, μη φυσιολογική ψυχική κατάσταση ή επιδείνωση κορεσμού οξυγόνου κάτω από 90%, θα πρέπει να εξεταστεί άμεσα η χρήση επεμβατικού αερισμού μέσω ενδοτραχειακής διασωλήνωσης (Serag & El-Zeftawy, 2021).

### **3.6.6 Ενδοτραχειακή διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός**

Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση πραγματοποιείται συνήθως από εξειδικευμένο προσωπικό, αφού φορέσει όλο τον προσωπικό προστατευτικό εξοπλισμό, όπως ολόσωμη φόρμα, μάσκα N95 και προστατευτικά γυαλιά. Η προ-οξυγόνωση με 100% οξυγόνο για 5 λεπτά γίνεται μέσω της μεθόδου CPAP, και εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να προτιμάται η ταχεία διασωλήνωση αλληλουχίας. Ο μηχανικός αερισμός ξεκινά με χαμηλότερους παλιρροιακούς όγκους (4-8 mL/kg σωματικού βάρους) και χαμηλότερες εισπνευστικές πιέσεις (οροπέδιο <30 cm H<sub>2</sub>O). Συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρό ARDS επιρρεπές αερισμός για 16-18 ώρες την ημέρα, αλλά απαιτούνται επαρκείς ανθράκων πόροι και εξειδίκευση για να πραγματοποιείται με ασφάλεια. Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ARDS, προτείνεται υψηλότερη θετική τελική εκπνευστική πίεση (PEEP) που έχει τα οφέλη από τη μείωση του τραύματος λόγω της ατελεκτασίας και της αυξημένης πρόσληψης κυψελίδων,

αλλά μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές λόγω υπερβολικής διάστασης του πνεύμονα και αύξησης της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης. Η οξυγόνωση της εξωσωματικής μεμβράνης (ECMO) για ασθενείς με υποξαιμία παρά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση και τον μηχανικό αερισμό θα πρέπει να εξεταστεί για το εάν είναι εφικτή. Σε ασθενείς με COVID-19, το ECMO μπορεί να αντιπροσωπεύει μια αποτελεσματική υποστήριξη σε περίπτωση ανθεκτικής υποξαιμίας και/ή καρδιογενούς/σηπτικού σοκ που δεν ανταποκρίνεται στη μέγιστη θεραπεία (Li et al, 2021).

## **4 Ειδικό Μέρος**

### **4.1 Μεθοδολογία-Ερευνητικός Σχεδιασμός**

Οι συνεχείς μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, περιγράφονται μέσω των μέτρων κεντρικής θέσης (μέση τιμή) καθώς και των μέτρων διασποράς (τυπική απόκλιση, ελάχιστη και μέγιστη τιμή), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράζονται ως πλήθος (N) και ποσοστό (%) των συμμετεχόντων.

Στη συνέχεια, ελέγχθηκε η υπόθεση της κανονικότητας για τις ποσοτικές μεταβλητές, καθώς η επιλογή των κατάλληλων στατιστικών ελέγχων καθορίζεται με βάση την ισχύ ή όχι της συγκεκριμένης υπόθεσης. Ο έλεγχος της υπόθεσης κανονικότητας των μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ελέγχου Shapiro-Wilk, ένας έλεγχος κατάλληλος για δείγματα κάτω των 30 πειραματικών μονάδων.

Για τον έλεγχο της ισότητας των μέσων τιμών δύο δειγμάτων που ακολουθούν την κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος t-test καθώς και η αντίστοιχη μη παραμετρική διαδικασία Mann-Whitney, στην περίπτωση μη κανονικής κατανομής των μεταβλητών.

Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Pearson Chi-square, για την αξιολόγηση πιθανών διαφορών μεταξύ δύο ποιοτικών μεταβλητών.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS Statistics (Version 25). Επιπλέον, ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε το  $p < 0.05$ .



## 4.2 Δείγμα της Έρευνας

Το δείγμα της έρευνας που συλλέχθηκε ήταν 30 ασθενείς (15 Covid & 15 μη- Covid), όλοι με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) μετρίου βαθμού,  $po_2/fio_2$  baseline = 200-250 και συννοσηρότητες που έλαβαν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (CPAP). Κατά την πορεία της νοσηλείας τους, μερικοί εξ αυτών παρέμειναν σε NIV, ενώ ένα άλλο μέρος ασθενών παρουσίασε περαιτέρω αναπνευστική επιδείνωση ( $po_2/fio_2 \leq 150$ ), οπότε και διασωληνώθηκε. Ένα ποσοστό ασθενών που τέθηκε σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό απεβίωσε. Η έρευνα είναι μονοκεντρική και το δείγμα της προέκυψε από στοιχεία ασθενών της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας τα έτη 2017-2021.

## 4.3 Ανάλυση – Αποτελέσματα

*Παρακάτω αναλύονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ΧΩΡΙΣ COVID) που είχαν συννοσηρότητες και έλαβαν μόνο μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό.*

Όπως παρατηρείται από τον Πίνακα 1, η πλειοψηφία των ασθενών χωρίς COVID ήταν άνδρες, με ποσοστό 66.7% (N=10), ενώ οι γυναίκες αποτελούν το 33.3% (N=5) του δείγματος.

**Πίνακας 1:** Κατανομή του φύλου των ασθενών χωρίς COVID

Φύλο	N	%
Άνδρας	10	66.7
Γυναίκα	5	33.3

Σύμφωνα με τον Πίνακα 2, ο μέσος όρος της ηλικίας των συμμετεχόντων χωρίς COVID είναι τα 70.8 έτη. Οι ηλικίες των ασθενών αυτών κυμαίνονται από 42 έως 87 έτη.

**Πίνακας 2:** Κατανομή της ηλικίας των ασθενών χωρίς COVID

	N	M.O.	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη	Μέγιστη
Ηλικία	15	70.8	12.3	42	87

Στον παραπάνω πίνακα, φαίνεται πως οι συμμετέχοντες ως προς την βαθμολογία της Οξείας Φυσιολογίας και της Χρόνιας Υγείας είχαν μέσο όρο 19.3, με ελάχιστη τιμή 5 και μέγιστη 25. Αναφορικά με τις ημέρες νοσηλείας των συμμετεχόντων κατά μέσο όρο ήταν 27.6 ημέρες, με ελάχιστες και μέγιστες, 8 και 57 ημέρες. Οι ημέρες στη ΜΕΘ ήταν 19.9, με ελάχιστες και μέγιστες ημέρες, 4 και 47. Η μέση διάρκεια ημερών με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό ήταν 4.5 ημέρες, με ελάχιστες και μέγιστες ημέρες, 1-12 (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3:** Κατανομή κλινικών παραμέτρων των ασθενών χωρίς COVID

	N	M.O.	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη	Μέγιστη
APACHE	15	19.3	5.8	5	25
Ημέρες νοσηλείας	15	27.6	16.8	8	57
Ημέρες ΜΕΘ	15	19.9	14.6	4	47
NIV (ημέρες)	15	4.5	4.2	1	12

*Παρακάτω αναλύονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ME COVID) που είχαν συννοσηρότητες και έλαβαν μόνο μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό.*

Το 66.7% (N=10) των ασθενών με COVID ήταν άνδρες και το υπόλοιπο 33.3% (N=5) αποτελούν οι γυναίκες (Πίνακας 4). Παρατηρήθηκαν τα ίδια ποσοστά ανδρών και γυναικών και στους ασθενείς χωρίς COVID.

**Πίνακας 4:** Κατανομή του φύλου των ασθενών με COVID

Φύλο	N	%
Άνδρας	10	66.7
Γυναίκα	5	33.3

Η μέση ηλικία των ασθενών με COVID ήταν τα 63.7 έτη, με εύρος ηλικιών από 49-79 έτη. Παρατηρείται πως οι ασθενείς με COVID είναι νεότεροι συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς COVID (Πίνακας 5).

**Πίνακας 5:** Κατανομή της ηλικίας των ασθενών με COVID

	N	M.O.	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη	Μέγιστη
<b>Ηλικία</b>	15	63.7	10.0	49	79

Τέλος, σύμφωνα με τον Πίνακα 6, βρέθηκε πως η μέση βαθμολογία Οξείας Φυσιολογίας και της Χρόνιας Υγείας στους COVID ασθενείς ήταν 17.2, ελαφρώς χαμηλότερη από τους non-COVID ασθενείς, με ελάχιστη τιμή 2.2 και μέγιστη 28. Κατά μέσο όρο, οι ασθενείς με COVID νοσηλεύτηκαν 36.1 ημέρες, με εύρος από 15-73 ημέρες. Συγκριτικά με τους non-COVID ασθενείς, οι ημέρες νοσηλείας τους ήταν περισσότερες. Παρόμοια συμπεράσματα προκύπτουν και για τις ημέρες στη ΜΕΘ, καθώς η μέση διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ήταν 31.2 ημέρες, με ελάχιστη και μέγιστη διάρκεια, τις 10-68 ημέρες. Η μέση διάρκεια ημερών με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό ήταν 11.9 ημέρες, με ελάχιστες και μέγιστες ημέρες, 2-21 και αρκετά μεγαλύτερη διάρκεια από τους non-COVID ασθενείς.

**Πίνακας 6:** Κατανομή κλινικών παραμέτρων των ασθενών με COVID

	N	M.O.	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη	Μέγιστη
APACHE	15	17.2	7.9	2.2	28
Ημέρες νοσηλείας	15	36.1	16.7	15	73
Ημέρες ΜΕΘ	15	31.2	16.6	10	68
NIV	15	11.9	6.0	2	21

*Παρακάτω αναλύονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ME COVID) που διασωληνώθηκαν και έλαβαν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό.*

Το 72.7% (N=8) των ασθενών με COVID οι οποίοι διασωληνώθηκαν ήταν άνδρες και το υπόλοιπο 27.3% (N=3) γυναίκες (Πίνακας 7).

**Πίνακας 7:** Κατανομή του φύλου των ασθενών με COVID που διασωληνώθηκαν

Φύλο	N	%
Άνδρας	8	72.7
Γυναίκα	3	27.3

Η μέση ηλικία των ασθενών με COVID οι οποίοι διασωληνώθηκαν ήταν τα 64.7 έτη, με εύρος ηλικιών από 49-79 έτη (Πίνακας 8).

**Πίνακας 8:** Κατανομή της ηλικίας των ασθενών με COVID που διασωληνώθηκαν

	N	M.O.	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη	Μέγιστη
<b>Ηλικία</b>	11	64.7	10.5	49	79

Σύμφωνα με τον Πίνακα 9, παρατηρείται πως η μέση βαθμολογία Οξείας Φυσιολογίας και της Χρόνιας Υγείας στους COVID ασθενείς με διασωλήνωση ήταν 17.9, με ελάχιστη τιμή 2.2 και μέγιστη 28. Κατά μέσο όρο, οι ασθενείς με COVID νοσηλεύτηκαν 41.7 ημέρες, με εύρος από 19-73 ημέρες. Για τις ημέρες παραμονής στη ΜΕΘ, η μέση διάρκεια ήταν 36.7 ημέρες, με ελάχιστη και μέγιστη διάρκεια, τις 14-68 ημέρες. Η μέση διάρκεια ημερών με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό ήταν 10.4 ημέρες, με ελάχιστες και μέγιστες ημέρες, 2-20.

**Πίνακας 9:** Κατανομή κλινικών παραμέτρων των ασθενών με COVID που διασωληνώθηκαν

	N	M.O.	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη	Μέγιστη
APACHE	11	17.9	8.3	2.2	28
Ημέρες νοσηλείας	11	41.7	15.9	19	73
Ημέρες ΜΕΘ	11	36.7	15.9	14	68
NIV	11	10.4	5.9	2	20

Σύμφωνα με τον Πίνακα 10, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών απεβίωσε (81.8%, N=9), ενώ το υπόλοιπο 18.2% (N=2) έζησε.

**Πίνακας 10:** Αριθμός θανάτων των ασθενών με COVID που διασωληνώθηκαν

Θάνατος	N	%
Ναι	9	81.8
Όχι	2	18.2

*Παρακάτω αναλύονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ΧΩΡΙΣ COVID) που διασωληνώθηκαν και έλαβαν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό.*

Το 72.7% (N=8) των ασθενών χωρίς COVID οι οποίοι διασωληνώθηκαν ήταν άνδρες και το υπόλοιπο 27.3% (N=3) γυναίκες (Πίνακας 11). Τα ίδια ποσοστά παρατηρήθηκαν και στους διασωληνωμένους ασθενείς με COVID.

**Πίνακας 11:** Κατανομή του φύλου των ασθενών χωρίς COVID που διασωληνώθηκαν

Φύλο	N	%
Ανδρας	8	72.7
Γυναίκα	3	27.3

Η μέση ηλικία των διασωληνωμένων ασθενών χωρίς COVID ήταν τα 69.9 έτη, με εύρος ηλικιών από 42-87 έτη (Πίνακας 12). Η ηλικία των διασωληνωμένων ασθενών με COVID βρέθηκε να είναι υψηλότερη.

**Πίνακας 12:** Κατανομή της ηλικίας των ασθενών χωρίς COVID που διασωληνώθηκαν

	N	M.O.	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη	Μέγιστη
<b>Ηλικία</b>	11	69.9	13.7	42	87

Σύμφωνα με τον Πίνακα 13, η μέση βαθμολογία Οξείας Φυσιολογίας και της Χρόνιας Υγείας στους non-COVID διασωληνωμένους ασθενείς ήταν 19.1, με ελάχιστη τιμή 5 και μέγιστη 25, ελαφρώς υψηλότερη τιμή από τους αντίστοιχους ασθενείς με τη νόσο COVID. Κατά μέσο όρο, οι συγκεκριμένοι ασθενείς νοσηλεύτηκαν 33.3 ημέρες, με εύρος από 12-57 ημέρες και σημαντικά μικρότερη διάρκεια νοσηλείας από τους COVID διασωληνωμένους ασθενείς. Για τις ημέρες παραμονής στη ΜΕΘ, η μέση διάρκεια ήταν 24.8 ημέρες, με ελάχιστη και μέγιστη διάρκεια, τις 7-47 ημέρες, όπου και εδώ οι COVID διασωληνωμένοι ασθενείς κατέγραψαν μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ. Η μέση διάρκεια ημερών με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό ήταν 3.8

ημέρες, με ελάχιστες και μέγιστες ημέρες, 1-12, αρκετά χαμηλότερη διάρκεια από τους COVID διασωληνωμένους ασθενείς.

**Πίνακας 13:** Κατανομή κλινικών παραμέτρων των ασθενών χωρίς COVID που διασωληνώθηκαν

	N	M.O.	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη	Μέγιστη
APACHE	11	19.1	6.2	5	25
Ημέρες νοσηλείας	11	33.3	15.8	12	57
Ημέρες ΜΕΘ	11	24.8	13.9	7	47
NIV	11	3.8	4.3	1	12

Σύμφωνα με τον Πίνακα 14, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών απεβίωσε (54.5%, N=6), ενώ το υπόλοιπο 45.5% (N=5) έζησε. Και εδώ παρατηρήθηκε μικρότερος αριθμός θανάτων συγκριτικά με τους COVID διασωληνωμένους ασθενείς.

**Πίνακας 14:** Αριθμός θανάτων των ασθενών χωρίς COVID που διασωληνώθηκαν

Θάνατος	N	%
Ναι	6	54.5
Όχι	5	45.5

Στη συνέχεια, ακολουθούν οι στατιστικοί έλεγχοι που πραγματοποιήθηκαν προκειμένου να διερευνηθεί εάν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών COVID και non-COVID ως προς διάφορες παραμέτρους. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 15, σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, καθώς το 66.7% αποτελούν οι άνδρες σε κάθε ομάδα ( $p\text{-value}<0.999$ ). Παρόμοια και για την ηλικία των συμμετεχόντων, βρέθηκε πως οι ασθενείς COVID είχαν μικρότερη μέση ηλικία, 63.7 έτη, συγκριτικά με τους non-COVID ασθενείς, χωρίς ωστόσο αυτή η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ( $p\text{-value}=0.093$ ) (Γράφημα 1, Γράφημα 2).

Σε σχέση με τη βαθμολογία Οξείας Φυσιολογίας και Χρόνιας Υγείας, η διάμεση βαθμολογία στους non-COVID ασθενείς ήταν υψηλότερη, αλλά όχι σημαντική υψηλότερη, καθώς και εδώ δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (22.0 vs 19.0,  $p\text{-value}=0.595$ ). Όλοι οι ασθενείς ανεξαρτήτως ομάδας είχαν συνοδά νοσήματα (100%,  $p\text{-value}<0.999$ ). Επιπλέον, οι μετρήσεις P02/fio2 και Breaths κατά το baseline ήταν από 200-250 και 25-30, αντίστοιχα, ανεξαρτήτως

ομάδας (p-value<0.999). Ως προς τη χρήση NIV, όλοι οι ασθενείς, ανεξαρτήτως COVID, έλαβαν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (100%, p-value<0.999). Η μέση διάρκεια σε ημέρες του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού ήταν 2 ημέρες στους non-COVID ασθενείς και 13 ημέρες στους COVID ασθενείς. Η συγκεκριμένη διαφορά βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική, με τους ασθενείς COVID να κάνουν χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού σημαντικά περισσότερες ημέρες (p-value=0.001) (Γράφημα 3, Γράφημα 4).

Όσον αφορά τις τιμές της βαθμολογίας της Οξείας Φυσιολογίας και Χρόνιας Υγείας κατά τη διασωλήνωση βρέθηκαν να είναι 25-30 και στις δύο ομάδες ασθενών (p-value<0.999). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και για τις μετρήσεις P02/fio2 και Breaths κατά τη διασωλήνωση, καθώς βρέθηκαν τιμές μικρότερες ή ίσες του 150 και 35-45, αντίστοιχα, και στις δύο ομάδες (p-value<0.999).

Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν κατά μέσο όρο περίπου 27 ημέρες για τους non-COVID ασθενείς και 36 ημέρες για τους COVID ασθενείς, χωρίς ωστόσο αυτή η διαφορά να βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική (p-value=0.173). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν για τη μέση διάρκεια παραμονής σε ΜΕΘ, καθώς και εδώ οι non-COVID ασθενείς είχαν μικρότερη παραμονή (19.9 vs 31.2). Η συγκεκριμένη διαφορά, επίσης, δε βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική (p-value=0.057) (Γράφημα 5, Γράφημα 6).

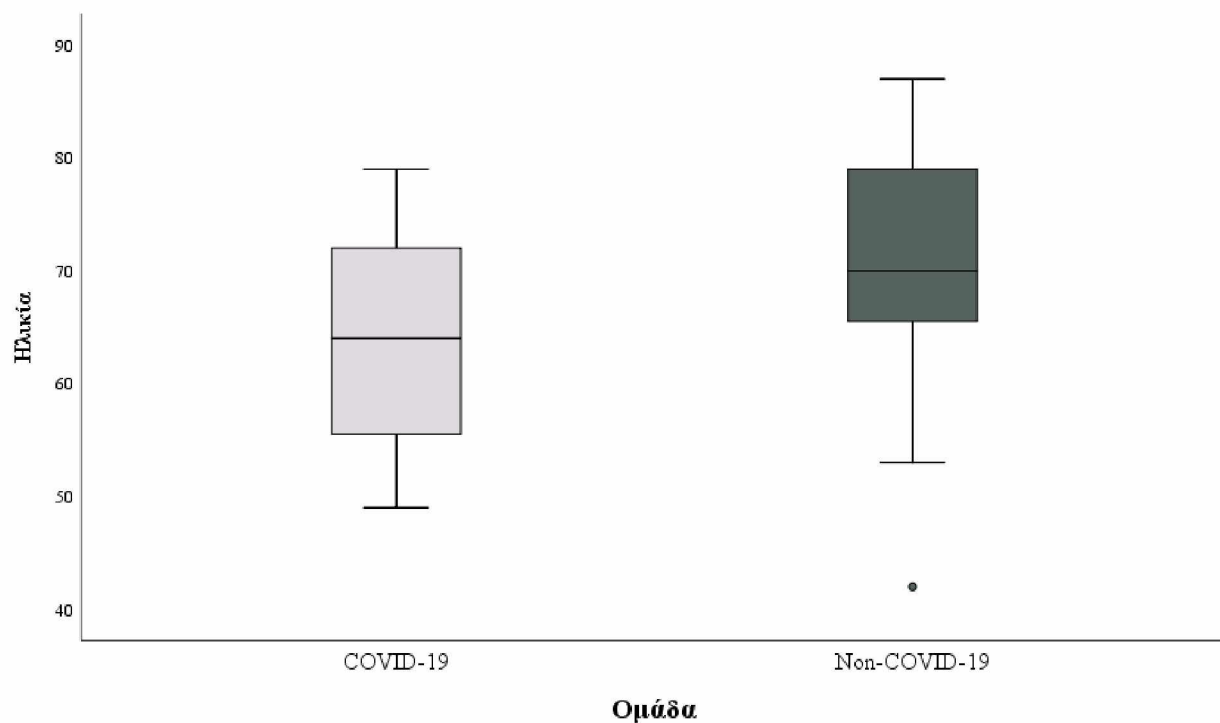
Για το 73.3% (N=11) των ασθενών σε κάθε ομάδα κρίθηκε σκόπιμο να διασωληνωθεί (p-value<0.999). Τέλος, σε σχέση με τον αριθμό θανάτων που καταγράφηκαν, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (p-value=0.273), παρ'όλα αυτά το ποσοστό των θανάτων στους COVID ασθενείς ήταν υψηλότερο σε σχέση με τους non-COVID, 60% έναντι του 40% (Γράφημα 7, Γράφημα 8).

**Πίνακας 15:** Συγκρίσεις των παραμέτρων ενδιαφέροντος μεταξύ των ασθενών COVID και non-COVID

	Ομάδα		p-value
	COVID-19 (N=15)	Non-COVID-19 (N=15)	
Ηλικία, Μ.Ο.(Τ.Α.)	63.7 (10.0)	70.8 (12.3)	0.093 <sup>a</sup>
Φύλο, N(%)			<0.999 <sup>β</sup>
Άνδρας	10(66.7%)	10(66.7%)	
Γυναίκα	5(33.3%)	5(33.3%)	
Apache, Διάμεσος (Q1, Q3)	19.0 (12.0-23.0)	22.0 (16.0-24.0)	0.595 <sup>γ</sup>
Comorbidities	15(100%)	15(100%)	<0.999 <sup>β</sup>

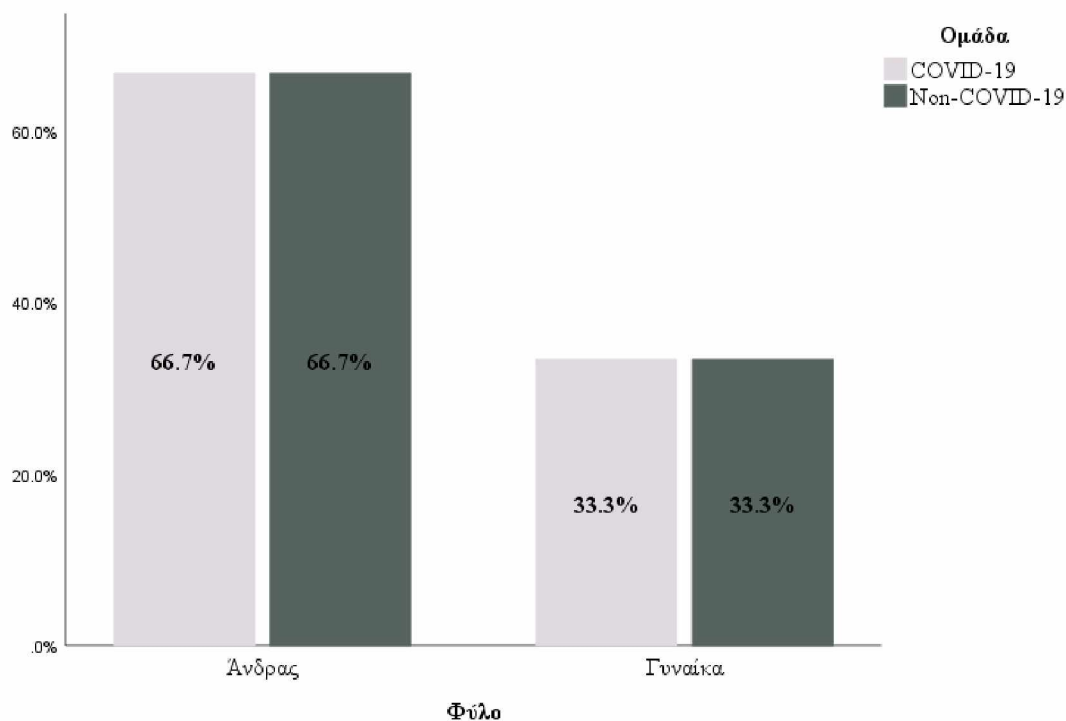
P02/fio2 baseline	200-250	200-250	<0.999 <sup>β</sup>
Breaths/min baseline	25-30	25-30	<0.999 <sup>β</sup>
Χρηση NIV, ειδος CPAP	15(100%)	15(100%)	<0.999 <sup>β</sup>
NIV (ώρες), Διάμεσος (Q1, Q3)	13.0 (7.0-16.0)	2.0 (1.0-6.0)	0.001 <sup>γ</sup>
Apache day of intubation	25-30	25-30	<0.999 <sup>β</sup>
P02/fio2 day intubation	≤150	≤150	<0.999 <sup>β</sup>
Breaths/min day intubation	35-45	35-45	<0.999 <sup>β</sup>
Ημέρες νοσηλείας, Μ.Ο.(Τ.Α.)	36.1 (16.7)	27.6 (16.8)	0.173 <sup>α</sup>
Ημέρες σε ΜΕΘ, Μ.Ο.(Τ.Α.)	31.2 (16.6)	19.9 (14.6)	0.057 <sup>α</sup>
Διασωλήνωση, Ν(%)			<0.999 <sup>β</sup>
Ναι	11(73.3%)	11(73.3%)	
Όχι	4(26.7%)	4(26.7%)	
Θάνατος, Ν(%)			0.273 <sup>β</sup>
Ναι	9(60%)	6(40%)	
Όχι	6(40%)	9(60%)	

α: t-test για ανεξάρτητα δείγματα, β: Pearson Chi-square test, γ: Mann-Whitney test

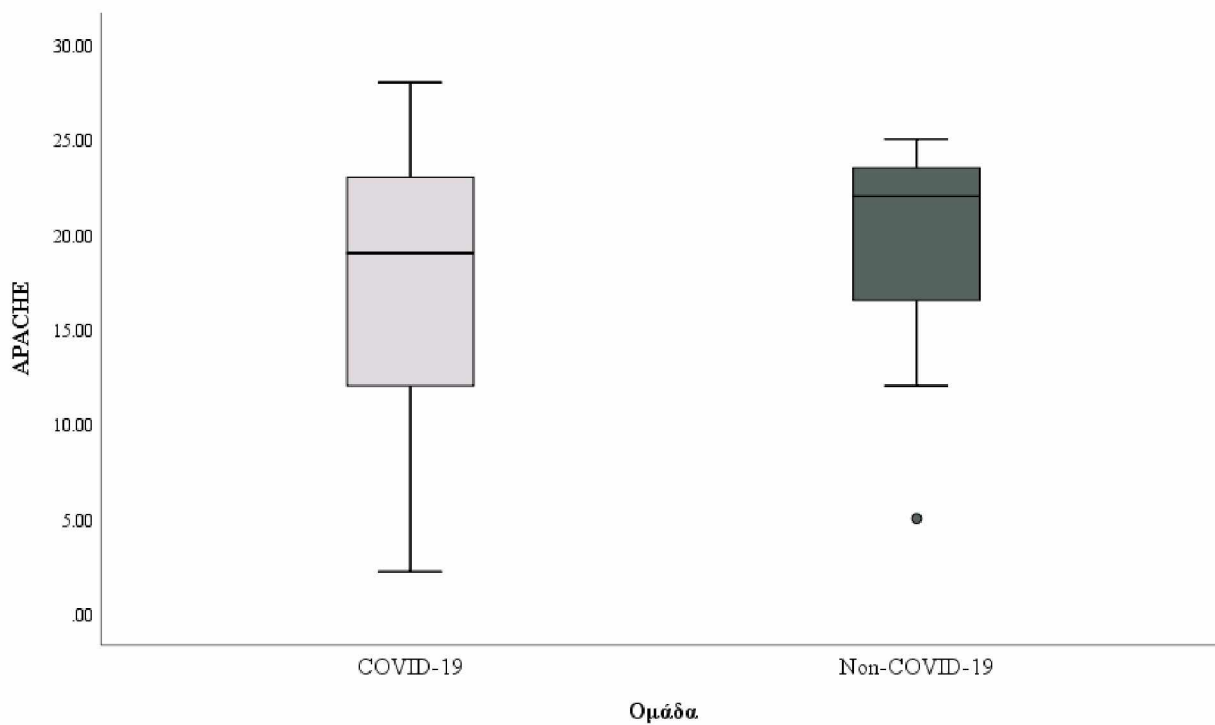


**Γράφημα 1:** Κατανομή της ηλικίας των ασθενών ανά ομάδα

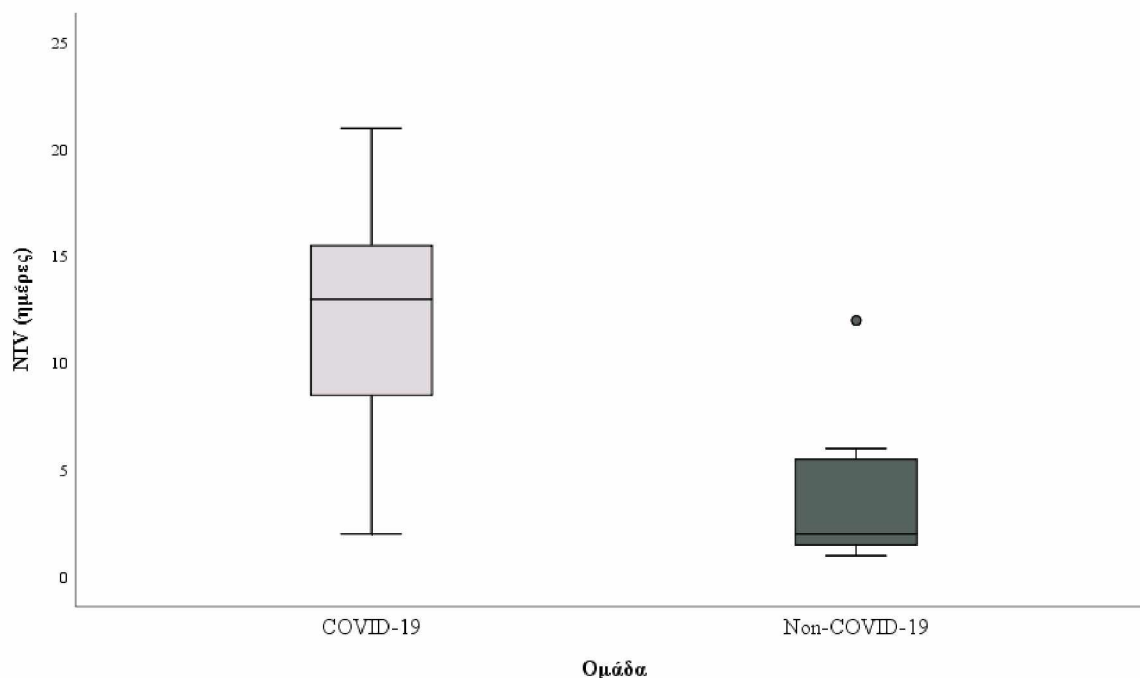




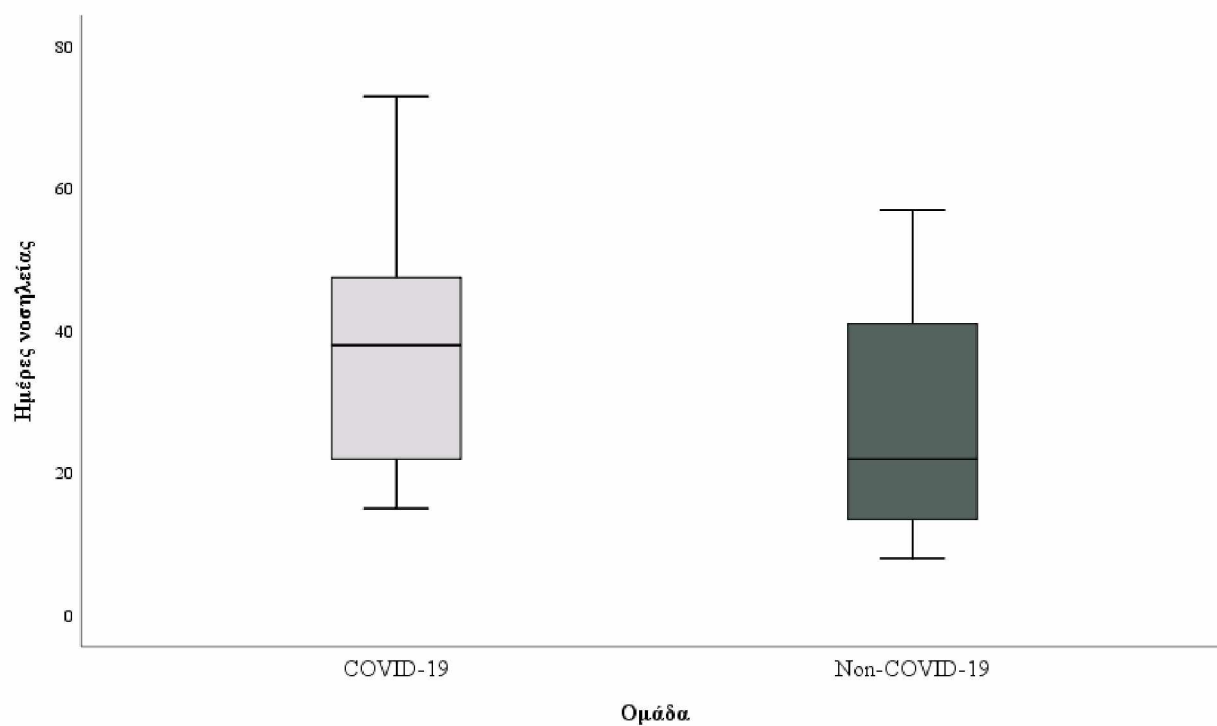
**Γράφημα 2:** Κατανομή του φύλου των ασθενών ανά ομάδα



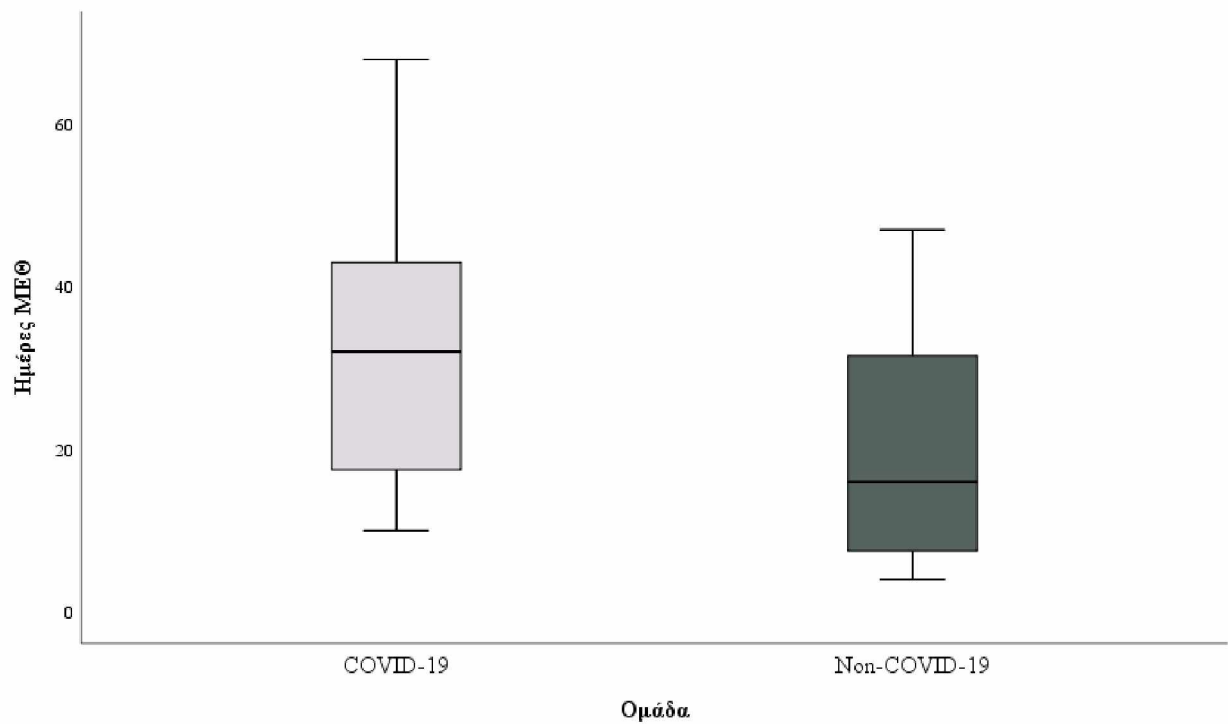
**Γράφημα 3:** Κατανομή της Οξείας Φυσιολογίας και Χρόνιας Υγείας των ασθενών ανά ομάδα



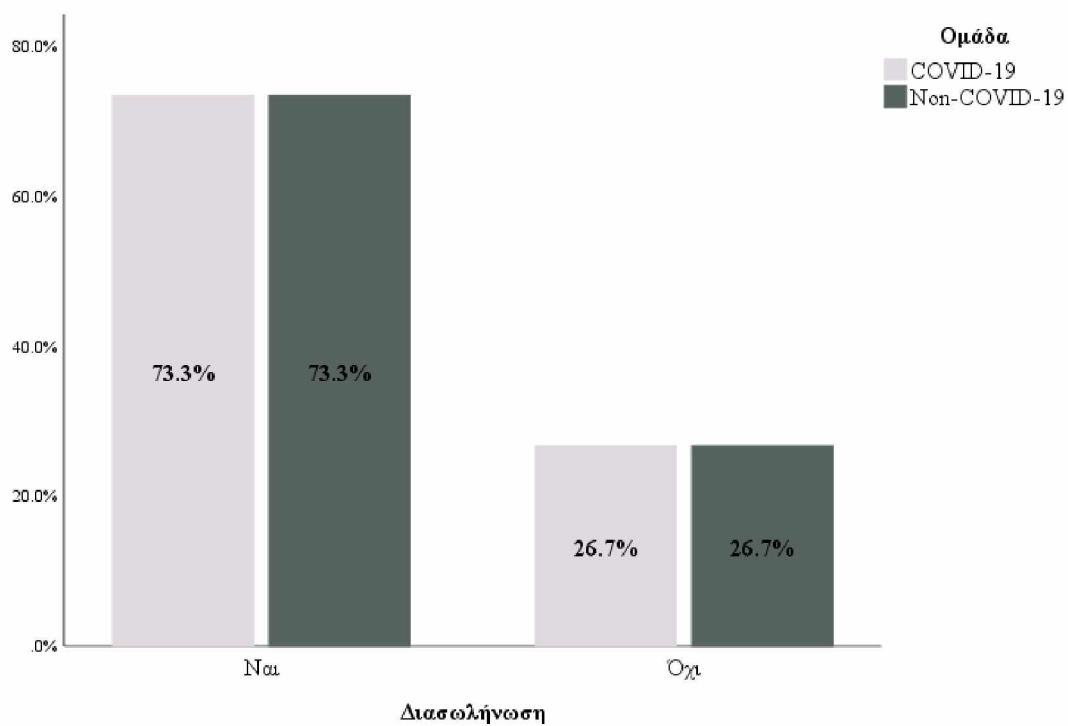
**Γράφημα 4:** Κατανομή του NIV (ημέρες) των ασθενών ανά ομάδα



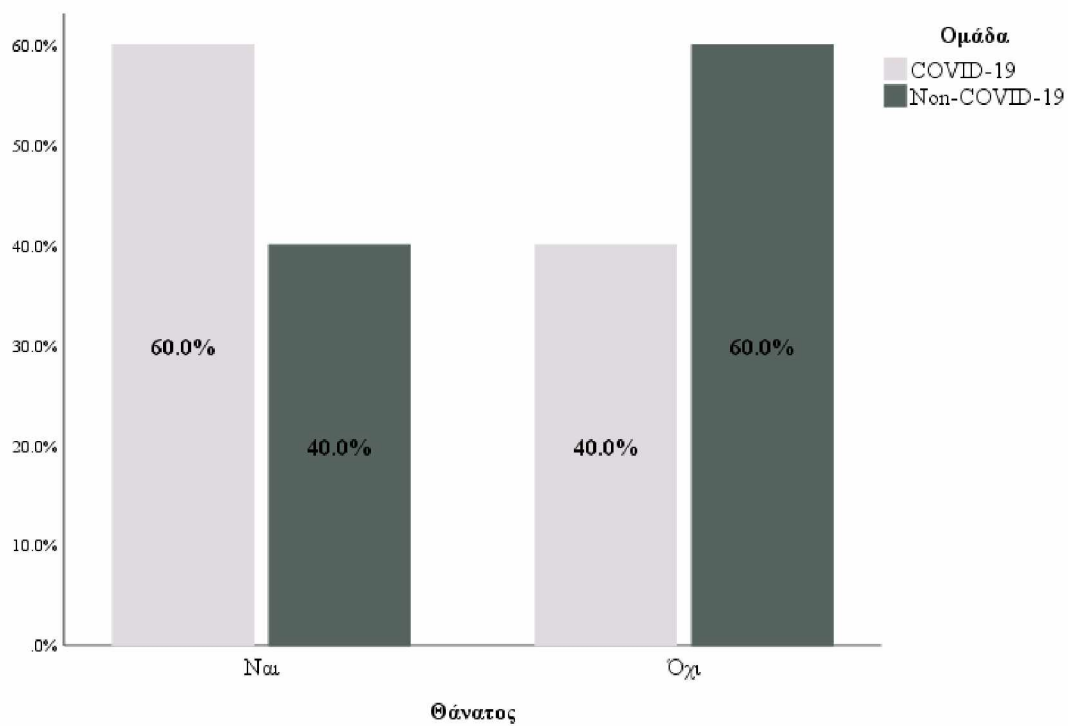
**Γράφημα 5:** Κατανομή των ημερών νοσηλείας των ασθενών ανά ομάδα



**Γράφημα 6:** Κατανομή των ημερών παραμονής στη ΜΕΘ των ασθενών ανά ομάδα



**Γράφημα 7:** Κατανομή των διασωληνωμένων ασθενών ανά ομάδα



**Γράφημα 8:** Κατανομή του ποσοστού θανάτων των ασθενών ανά ομάδα

## 5 Συμπεράσματα

Ως προς τη χρήση NIV, όλοι οι ασθενείς, ανεξαρτήτως Covid, έλαβαν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (100%, p-value<0.999). Η μέση διάρκεια σε ημέρες του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού ήταν 2 ημέρες στους non-Covid ασθενείς και 13 ημέρες στους Covid ασθενείς. Η συγκεκριμένη διαφορά βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική, με τους ασθενείς Covid να κάνουν χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού σημαντικά περισσότερες ημέρες (p-value=0.001) (Γράφημα 3, Γράφημα 4). Το αποτέλεσμα αυτό φαίνεται ότι συμβαδίζει με τη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς η νόσος Covid δεν προκαλεί το τυπικό σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. (Tsolaki V, Zakynthinos GE, Makris D., 2020. The ARDSnet protocol may be detrimental in COVID-19. *Crit Care*; 24(1):351).

Πρόκειται μάλλον για μία πολυσυστηματική νόσο που επηρεάζει το ενδοθήλιο. (Menzella F, Barbieri C, Fontana M, Scelfo C, Castagnetti C, Ghidoni G, Ruggiero P, Livrieri F, Piro R, Ghidorsi L, Montanari G, Gibellini G, Casalini E, Falco F, Catellani C, Facciolongo N., 2021. Effectiveness of noninvasive ventilation in COVID-19 related-acute respiratory distress syndrome. *Clin Respir Journal*). Δεν είναι ακόμα πλήρως αποσαφηνισμένο και χρειάζονται περισσότερες μελέτες και κλινική παρατήρηση σχετικά με την πρόιμη ή όψιμη διασωλήνωση των ασθενών με μετρίου-σοβαρού βαθμού ARDS. Την πεποίθηση των σύντομων αναπνευστικών και κλινικών δοκιμών (short trials) και επί αποτυχίας τους τη χρήση του επεμβατικού μηχανικού αερισμού φαίνεται ότι έρχεται να ανατρέψει η νόσος Covid, με την τάση υπέρ πλέον της όψιμης διασωλήνωσης χωρίς ωστόσο αυτό να είναι εντελώς ξεκαθαρισμένο. (Eleni Papoutsis; Vassilis G. Giannakoulis; Eleni Xourgia; Christina Routsis; Anastasia Kotanidou; Ilias I. Siempos., 2021. Effect of Timing of Intubation on Clinical Outcomes of Critically Ill Patients With COVID-19. *Crit Care*; 25(121)).

Ύστερα, όσον αφορά στη διάρκεια νοσηλείας, η μέση διάρκεια ήταν κατά μέσο όρο περίπου 27 ημέρες για τους non-COVID ασθενείς και 36 ημέρες για τους COVID ασθενείς, χωρίς ωστόσο αυτή η διαφορά να βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική (p-value=0.173). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν για τη μέση διάρκεια παραμονής σε MEΘ, καθώς και εδώ οι non-COVID ασθενείς είχαν μικρότερη παραμονή (19.9 vs 31.2). Η συγκεκριμένη διαφορά, επίσης, δε βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική (p-value=0.057) (Γράφημα 5, Γράφημα 6). Αυτό το εύρημα μοιάζει απολύτως λογικό, καθώς η νόσος Covid είναι μια πρωτοεμφανιζόμενη, αχαρτογράφητη κλινική οντότητα, χωρίς επιβεβαιωμένο παθοφυσιολογικό μηχανισμό και ειδική θεραπεία. Προσομοιάζει με

αγγειίτιδα και ως εκ τούτου προκαλεί ενδοθηλιακές, συστηματικές βλάβες και θρομβώσεις αρτηριακές και φλεβικές, επιπλοκές που χρήζουν μακροχρόνιων νοσηλείων(

Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, Neil D, Hoefer IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton-Piallat ML, Bäck M., 2020. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*; 116(14):2177-2184).

Σε σχέση με τον αριθμό θανάτων που καταγράφηκαν, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ( $p$ -value=0.273), παρ'όλα αυτά το ποσοστό των θανάτων στους COVID ασθενείς ήταν υψηλότερο σε σχέση με τους non-COVID, 60% έναντι του 40% (Γράφημα 7, Γράφημα 8). Η χρήση καταστολής, μυοχάλασης και μηχανικού αερισμού θετικών πιέσεων για μεγάλο χρονικό διάστημα αυξάνει τις επιπλοκές και αποτελεί δυσμενή προγνωστικό δείκτη όσον αφορά στην έκβαση των ασθενών. Η συνήθης πρακτική στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε non-Covid ασθενείς ήταν η πεπερασμένη χρήση επεμβατικού μηχανικού αερισμού, καταστολών και μυοχάλασης όχι πέραν των 24 ωρών, κάτι το οποίο στη νόσο Covid φαίνεται ότι δεν ισχύει, καθώς οι ινωτικού τύπου βλάβες που προκαλεί στο πνευμονικό παρέγχυμα είναι τόσο εκσεσημασμένες που ο ασθενής δε δύναται να αεριστεί και να αφυπνιστεί εγκαίρως. (Yu C, Lei Q, Li W, Wang X, Liu W, Fan X, Li W., 2020. Clinical characteristics, associated factors, and predicting COVID-19 mortality risk: A retrospective study in wuhan, China. *American Journal of Preventive Medicine*. ;59:168–175).

Επιπλέον, αναφορικά με το Apache score- μέση βαθμολογία Οξείας Φυσιολογίας και της Χρόνιας Υγείας- στους non-COVID διασωληνωμένους ασθενείς ήταν 19.1, με ελάχιστη τιμή 5 και μέγιστη 25, ελαφρώς υψηλότερη τιμή από τους αντίστοιχους ασθενείς με τη νόσο COVID, διαφορά μη στατιστικώς σημαντική ( $p$  value=0.595). Σύμφωνα με την υπάρχουσα διεθνή βιβλιογραφία, στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας σε ασθενείς με τη νόσο Covid, το Apache score θεωρείται αποτελεσματικότερος δείκτης βαρύτητας σε σχέση με άλλες υπάρχουσες κλίμακες (Sofa score) και με μία τιμή του μεγαλύτερη ή ίση από 17 αναμένεται υψηλό ποσοστό θνητότητας. (Xiaojing Zou, Shusheng Li, Minghao Fang, Ming Hu, Yi Bian, Jianmin Ling, Shanshan Yu, Liang Jing, Donghui Li, Jiao Huang., 2020. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score as a Predictor of Hospital Mortality in Patients of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* ;48(8):e657-e665).

Τέλος, σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, καθώς το 66.7% αποτελούν οι άνδρες σε κάθε ομάδα ( $p$ -value<0.999, Γράφημα 1). Ωστόσο προκύπτει ότι και στις δύο περιπτώσεις οι άνδρες ήταν περισσότεροι από τις γυναίκες. Όσον αφορά στη νόσο Covid και σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, φαίνεται ότι στον ανδρικό πληθυσμό εκφράζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό το γονίδιο του υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης 2, με τον οποίο συνδέεται η πρωτεΐνη ακίδα του SARS-COV2 και προκαλεί τη φλεγμονή. (Lizelle Lubbe,\* Gyles E. Cozier,\* Delia Oosthuizen, K. Ravi Acharya, and Edward D. Sturrock., 2020. ACE2 and ACE: structure-based insights into mechanism, regulation and receptor recognition by SARS-CoV. *Clin Sci (Lond).*; 134(21): 2851–2871). Ο υποδοχέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης 2 εκφράζεται στις γονάδες, στους όρχεις και στους νεφρούς των ανδρών, με αποτέλεσμα να τους προσβάλλει σε μεγαλύτερο ποσοστό. (Shreya Mukherjee and Kalipada Pahan, 2021. Is COVID-19 Gender-sensitive?. *J Neuroimmune Pharmacol.*: 1–10).

## 5.1 Περιορισμοί της Έρευνας

Η μελέτη έχει αρκετούς περιορισμούς. Πρώτον, περιγράφονται μικροί αριθμοί ασθενών με COVID-19 και ARDS. Επιπλέον, η έκθεσή περιορίζεται σε ένα ακαδημαϊκό ιατρικό κέντρο, το οποίο επηρεάζει τη γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, αυτοί οι περιορισμοί μετριαζονται από τις προσπάθειές να πλασιοποιηθούν τα ευρήματα του COVID-19 σε σχέση με το μη-COVID ARDS και να επισημανθούν σημαντικές διαφορές και ομοιότητες. Παρ' όλα αυτά, δεν θα πρέπει να υπάρξει υπερβολική ερμηνεία των προσδιορισμένων διαφορετικών χαρακτηριστικών του COVID-19 σε συνδυασμό με ARDS, καθώς τέτοιες παρατηρήσεις δε δικαιολογούν απόκλιση από πρακτικές διαχείρισης βάσει τεκμηρίωσης για ARDS που έχουν εμφανιστεί εδώ και δεκαετίες μέσω προσεκτικά διεξαγόμενων κλινικών δοκιμών.

## 5.2 Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα

Συμπερασματικά, προτείνεται ότι το COVID-19 ARDS έχει σημαντικές ομοιότητες και διαφορές σε σύγκριση με άλλες μεσολαβούμενες από παθογόνο αιτιολογίες του ARDS σε διάφορες βασικές κλινικές, βιολογικές και μεταβλητές βιοδεικτών. Η κλινική και βιολογική ετερογένεια του COVID-19 ARDS υπογραμμίζει τη σημασία διενέργειας περαιτέρω προσπαθειών για την κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού και την ανεύρεση στοχευμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων.

## 6 Βιβλιογραφία

- Alraddadi, B.M., Qushmaq, I., Al-Hameed, F.M., Mandourah, Y., Almekhlafi, G.A., Jose, J., Al-Omari, A., Kharaba, A., Almotairi, A., Al Khatib, K. and Shalhoub, S., 2019. Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Influenza and other respiratory viruses*, 13(4), pp.382-390.
- Amar, A., Khan, A.R., Shakoor, M., Abid, A. and Khaliq, S., 2021. Role of Ecologic ACE I/D Polymorphism Data Towards Prediction of COVID-19 Epidemiology.
- Andelić, N., Baressi Šegota, S., Lorencin, I., Jurilj, Z., Šuštersič, T., Blagojević, A., Protić, A., Čabov, T., Filipović, N. and Car, Z., 2021. Estimation of covid-19 epidemiology curve of the united states using genetic programming algorithm. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), p.959.
- Anderson, M., Barkley, R., Dilbeck, K., Wilson, C. and Buckley, K., A Review of COVID-19 Epidemiology, Immune Response, and Clinical Presentation. *Editorial Board*, p.92.
- Arulkumaran, N., Brealey, D., Howell, D. and Singer, M., 2020. Use of non-invasive ventilation for patients with COVID-19: a cause for concern?. *The Lancet. Respiratory Medicine*.
- Ashbaugh, D., Bigelow, D.B., Petty, T. and Levine, B., 1967. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*, 290(7511), pp.319-323.
- Ayoubkhani, D., Khunti, K., Nafilyan, V., Maddox, T., Humberstone, B., Diamond, I. and Banerjee, A., 2021. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study. *MedRxiv*.
- Behnke, J., Lemyre, B., Czernik, C., Zimmer, K.P., Ehrhardt, H. and Waitz, M., 2019. Non-invasive ventilation in neonatology. *Deutsches Ärzteblatt International*, 116(11), p.177.
- Bellani, G., Laffey, J.G., Pham, T., Madotto, F., Fan, E., Brochard, L., Esteban, A., Gattinoni, L., Bumbasirevic, V., Piquilloud, L. and Van Haren, F., 2017. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(1), pp.67-77.
- Betancourt, W.Q., Schmitz, B.W., Innes, G.K., Prasek, S.M., Brown, K.M.P., Stark, E.R., Foster, A.R., Sprissler, R.S., Harris, D.T., Sherchan, S.P. and Gerba, C.P., 2021. COVID-19 containment on a college campus via wastewater-based epidemiology, targeted clinical testing and an intervention. *Science of the Total Environment*, 779, p.146408.



- Bhuiyan, M.U., Stiboy, E., Hassan, M.Z., Chan, M., Islam, M.S., Haider, N., Jaffe, A. and Homaira, N., 2021. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 39(4), p.667.
- Binnie, A., Tsang, J.L. and dos Santos, C.C., 2014. Biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Current opinion in critical care*, 20(1), pp.47-55.
- Blonz, G., Kouatchet, A., Chudeau, N., Pontis, E., Lorber, J., Lemeur, A., Planche, L., Lascarrou, J.B. and Colin, G., 2021. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Critical Care*, 25(1), pp.1-12.
- Borel, J.C., Palot, A. and Patout, M., 2019. Technological advances in home non-invasive ventilation monitoring: Reliability of data and effect on patient outcomes. *Respirology*, 24(12), pp.1143-1151.
- Bourke, S.C., Piraino, T., Pisani, L., Brochard, L. and Elliott, M.W., 2018. Beyond the guidelines for non-invasive ventilation in acute respiratory failure: implications for practice. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(12), pp.935-947.
- Cauwels, A., Rogge, E., Vandendriessche, B., Shiva, S. and Brouckaert, P., 2014. Extracellular ATP drives systemic inflammation, tissue damage and mortality. *Cell death & disease*, 5(3), pp.e1102-e1102.
- Chilamakuri, R. and Agarwal, S., 2021. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 10(2), p.206.
- Coelho, C.M., Suttiwan, P., Arato, N. and Zsido, A.N., 2020. On the nature of fear and anxiety triggered by COVID-19. *Frontiers in psychology*, 11, p.3109.
- Crawshaw, J.R., Kitchen, M.J., Binder-Heschl, C., Thio, M., Wallace, M.J., Kerr, L.T., Roehr, C.C., Lee, K.L., Buckley, G.A., Davis, P.G. and Flemmer, A., 2018. Laryngeal closure impedes non-invasive ventilation at birth. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 103(2), pp.F112-F119.
- da Rosa Mesquita, R., Junior, L.C.F.S., Santana, F.M.S., de Oliveira, T.F., Alcântara, R.C., Arnozo, G.M., da Silva Filho, E.R., Dos Santos, A.G.G., da Cunha, E.J.O., de Aquino, S.H.S. and de Souza, C.D.F., 2020. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wiener klinische Wochenschrift*, pp.1-6.
- Dooling, K., 2021. The Advisory Committee on Immunization Practices' updated interim recommendation for allocation of COVID-19 vaccine—United States, December 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69.

- Dumpa, V. and Bhandari, V., 2018, November. Surfactant, steroids and non-invasive ventilation in the prevention of BPD. In *Seminars in perinatology* (Vol. 42, No. 7, pp. 444-452). WB Saunders.
- Ergan, B., Oczkowski, S., Rochweg, B., Carlucci, A., Chatwin, M., Clini, E., Elliott, M., Gonzalez-Bermejo, J., Hart, N., Lujan, M. and Nasilowski, J., 2019. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *European respiratory journal*, 54(3).
- Force, A.D.T., Ranieri, V.M., Rubenfeld, G.D., Thompson, B.T., Ferguson, N., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L. and Slutsky, A.S., 2012. Acute respiratory distress syndrome. *Jama*, 307(23), pp.2526-33.
- Geidelberg, L., Boyd, O., Jorgensen, D., Siveroni, I., Nascimento, F.F., Johnson, R., Ragonnet-Cronin, M., Fu, H., Wang, H., Xi, X. and Chen, W., 2021. Genomic epidemiology of a densely sampled COVID-19 outbreak in China. *Virus evolution*, 7(1), p.veaa102.
- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R. and Iotti, G., 2020. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*, 323(16), pp.1574-1581.
- Greene, K.E., Wright, J.R., Steinberg, K.P., RUZINSKI, J.T., CALDWELL, E., WONG, W.B., HULL, W., WHITSETT, J.A., AKINO, T., KUROKI, Y. and NAGAE, H., 1999. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 160(6), pp.1843-1850.
- Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W.H., Ou, C.Q., He, J.X., Liu, L., Shan, H., Lei, C.L., Hui, D.S. and Du, B., 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), pp.1708-1720.
- Guérin, C. (2014). Prone Position. *Current opinion in critical care*. 20(1):92F7
- Harris, M.J., Tessier-Lavigne, E. and Mordecai, E.A., 2021. The interplay of policy, behavior, and socioeconomic conditions in early COVID-19 epidemiology in Georgia. *medRxiv*.
- Islam, M.A. and Rahman, M.M., 2021. 21. Addressing Sex and Gender Bias in COVID-19 Epidemiology in Bangladesh. *Journal of Agriculture, Food and Environment (JAFE)| ISSN (Online Version): 2708-5694*, 2(1), pp.125-129.
- Islam, N., Salameh, J.P., Leeftang, M.M., Hooft, L., McGrath, T.A., Pol, C.B., Frank, R.A., Kazi, S., Prager, R., Hare, S.S. and Dennie, C., 2020. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).

- Kwok, K.O., Huang, Y., Tsoi, M.T.F., Tang, A., Wong, S.Y.S., Wei, W.I. and Hui, D.S.C., 2021. Epidemiology, clinical spectrum, viral kinetics and impact of COVID-19 in the Asia-Pacific region. *Respirology*, 26(4), pp.322-333.
- LAMBERMONT, B., 2021. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive care medicine*.
- Latini, A., Magri, F., Donà, M.G., Giuliani, M., Cristaudo, A. and Zaccarelli, M., 2021. Is COVID-19 affecting the epidemiology of STIs? The experience of syphilis in Rome. *Sexually Transmitted Infections*, 97(1), pp.78-78.
- Le Hingrat, Q., Bouzid, D., Choquet, C., Laurent, O., Lescure, F.X., Timsit, J.F., Houhou-Fidouh, N., Casalino, E., Lucet, J.C., Descamps, D. and Visseaux, B., 2021. Viral epidemiology and SARS-CoV-2 co-infections with other respiratory viruses during the first COVID-19 wave in Paris, France. *Influenza and Other Respiratory Viruses*.
- Li, J., Huang, D.Q., Zou, B., Yang, H., Hui, W.Z., Rui, F., Yee, N.T.S., Liu, C., Nerurkar, S.N., Kai, J.C.Y. and Teng, M.L.P., 2021. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of medical virology*, 93(3), pp.1449-1458.
- Logroscino, G. and Beghi, E., 2021. Stroke epidemiology and COVID-19 pandemic. *Current Opinion in Neurology*, 34(1), pp.3-10.
- Lombardi, A.F., Afsahi, A.M., Gupta, A. and Gholamrezanezhad, A., 2020. Severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS), influenza, and COVID-19, beyond the lungs: a review article. *La radiologia medica*, pp.1-9.
- Lucchini, A., Giani, M., Isgrò, S., Rona, R. and Foti, G., 2020. The “helmet bundle” in COVID-19 patients undergoing non invasive ventilation. *Intensive & critical care nursing*, 58, p.102859.
- Magadum, A. and Kishore, R., 2020. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells*, 9(11), p.2508.
- Mantovani, A., Cassatella, M.A., Costantini, C. and Jaillon, S., 2011. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature reviews immunology*, 11(8), pp.519-531.
- Martin, T.R., 1999. Lung cytokines and ARDS: Roger S. Mitchell lecture. *Chest*, 116, pp.2S-8S.
- Masa, J.F., Mokhlesi, B., Benítez, I., de Terreros, F.J.G., Sánchez-Quiroga, M.Á., Romero, A., Caballero-Eraso, C., Terán-Santos, J., Alonso-Álvarez, M.L., Troncoso, M.F. and González, M., 2019. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity

- hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 393(10182), pp.1721-1732.
- Mascha, E.J., Schober, P., Schefold, J.C., Stueber, F. and Luedi, M.M., 2020. Staffing with disease-based epidemiologic indices may reduce shortage of intensive care unit staff during the COVID-19 pandemic. *Anesthesia and analgesia*, 131(1), p.24.
- Masip, J., Peacock, W.F., Price, S., Cullen, L., Martin-Sanchez, F.J., Seferovic, P., Maisel, A.S., Miro, O., Filippatos, G., Vrints, C. and Christ, M., 2018. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *European heart journal*, 39(1), pp.17-25.
- Perkins, G.D., Mistry, D., Gates, S., Gao, F., Snelson, C., Hart, N., Camporota, L., Varley, J., Carle, C., Paramasivam, E. and Hoddell, B., 2018. Effect of protocolized weaning with early extubation to noninvasive ventilation vs invasive weaning on time to liberation from mechanical ventilation among patients with respiratory failure: the breathe randomized clinical trial. *Jama*, 320(18), pp.1881-1888.
- Pilz, S., 2021. Letter to the Editor Re: Global perspective of COVID-19 epidemiology for a full-cycle pandemic. *European journal of clinical investigation*, 51(1), p.e13447.
- Qi, X., Keith, K.A. and Huang, J.H., 2020. COVID-19 and stroke: A review. *Brain hemorrhages*.
- Richardson, S., Hirsch, J.S., Narasimhan, M., Crawford, J.M., McGinn, T., Davidson, K.W., Barnaby, D.P., Becker, L.B., Chelico, J.D., Cohen, S.L. and Cookingham, J., 2020. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*, 323(20), pp.2052-2059.
- Rocco, P.R., Dos Santos, C. and Pelosi, P., 2009. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. *Minerva anesthesiologica*, 75(12), pp.730-740.
- Rochwerg, B., Brochard, L., Elliott, M.W., Hess, D., Hill, N.S., Nava, S., Navalesi, P., Antonelli, M., Brozek, J., Conti, G. and Ferrer, M., 2017. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *European Respiratory Journal*, 50(2).
- Salyer, S.J., Maeda, J., Sembuche, S., Kebede, Y., Tshangela, A., Moussif, M., Ihekweazu, C., Mayet, N., Abate, E., Ouma, A.O. and Nkengasong, J., 2021. The first and second waves of the COVID-19 pandemic in Africa: a cross-sectional study. *The Lancet*, 397(10281), pp.1265-1275.
- Scala, R. and Pisani, L., 2018. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: which recipe for success?. *European respiratory review*, 27(149).

- Serag, E. and El-Zeftawy, M., 2021. Environmental aspect and applications of nanotechnology to eliminate COVID-19 epidemiology risk. *Nanotechnology for Environmental Engineering*, 6(1), pp.1-17.
- Spragg, R.G., Bernard, G.R., Checkley, W., Curtis, J.R., Gajic, O., Guyatt, G., Hall, J., Israel, E., Jain, M., Needham, D.M. and Randolph, A.G., 2010. Beyond mortality: future clinical research in acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 181(10), pp.1121-1127.
- Tilanus, T.B.M., Groothuis, J.T., TenBroek-Pastoor, J.M.C., Feuth, T.B., Heijdra, Y.F., Slenders, J.P.L., Doorduyn, J., Van Engelen, B.G., Kampelmacher, M.J. and Raaphorst, J., 2017. The predictive value of respiratory function tests for non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Respiratory research*, 18(1), pp.1-10.
- Tomashefski Jr, J.F., 2000. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clinics in chest medicine*, 21(3), pp.435-466.
- Villar, J., 2011. What is the acute respiratory distress syndrome?. *Respiratory care*, 56(10), pp.1539-1545.
- Villar, J., Blanco, J., Añón, J.M., Santos-Bouza, A., Blanch, L., Ambrós, A., Gandía, F., Carriedo, D., Mosteiro, F., Basaldúa, S. and Fernández, R.L., 2011. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive care medicine*, 37(12), pp.1932-1941.
- Wang, Z., Deng, H., Ou, C., Liang, J., Wang, Y., Jiang, M. and Li, S., 2020. Clinical symptoms, comorbidities and complications in severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis without cases duplication. *Medicine*, 99(48).
- Ware, L.B. and Matthay, M.A., 2001. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 163(6), pp.1376-1383.
- Windisch, W., Geiseler, J., Simon, K., Walterspacher, S., Dreher, M. and Guideline Commission, 2018. German national guideline for treating chronic respiratory failure with invasive and non-invasive ventilation—revised edition 2017: part 2. *Respiration*, 96(2), pp.171-203.
- World Health Organization, WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Geneva: World Health Organization; 2020.
- Xu, X.P., Zhang, X.C., Hu, S.L., Xu, J.Y., Xie, J.F., Liu, S.Q., Liu, L., Huang, Y.Z., Guo, F.M., Yang, Y. and Qiu, H.B., 2017. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*, 45(7), p.e727.

- Yeung, J., Couper, K., Ryan, E.G., Gates, S., Hart, N. and Perkins, G.D., 2018. Non-invasive ventilation as a strategy for weaning from invasive mechanical ventilation: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Intensive care medicine*, 44(12), pp.2192-2204.
- Zante, B., Camenisch, S.A., Jeitziner, M.M., Jenni-Moser, B. and Schefold, J.C., 2020. Fighting a family tragedy: family-centred care in times of the COVID-19 pandemic. *Anaesthesiology intensive therapy*, 52(4), p.336.
- Tsolaki V, Zakynthinos GE, Makris D.,2020.The ARDSnet protocol may be detrimental in COVID-19. *Crit Care*;24(1):351.
- Menzella F, Barbieri C, Fontana M, Scelfo C, Castagnetti C, Ghidoni G, Ruggiero P, Livrieri F, Piro R, Ghidorsi L, Montanari G, Gibellini G, Casalini E, Falco F, Catellani C, Facciolongo N.,2021. Effectiveness of noninvasive ventilation in COVID-19 related-acute respiratory distress syndrome. *Clin Respir Journal*.
- Eleni Papoutsis; Vassilis G. Giannakoulis; Eleni Xourgia; Christina Routsis; Anastasia Kotanidou; Ilias I. Siempos.,2021. Effect of Timing of Intubation on Clinical Outcomes of Critically Ill Patients With COVID-19. *Crit Care*;25(121).
- Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, Neil D, Hoefer IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton-Piallat ML, Bäck M.,2020. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*;116(14):2177-2184).
- Yu C, Lei Q, Li W, Wang X, Liu W, Fan X, Li W.,2020. Clinical characteristics, associated factors, and predicting COVID-19 mortality risk: A retrospective study in wuhan, China. *American Journal of Preventive Medicine*. ;59:168–175).
- Lizelle Lubbe,\* Gyles E. Cozier,\* Delia Oosthuizen, K. Ravi Acharya, and Edward D. Sturrock.,2020. ACE2 and ACE: structure-based insights into mechanism, regulation and receptor recognition by SARS-CoV. *Clin Sci (Lond)*.; 134(21): 2851–2871.
- Shreya Mukherjeeand Kalipada Pahan,2021. Is COVID-19 Gender-sensitive?. *J Neuroimmune Pharmacol.*: 1–10.
- Xiaojing Zou , Shusheng Li , Minghao Fang , Ming Hu , Yi Bian , Jianmin Ling , Shanshan Yu, Liang Jing , Donghui Li , Jiao Huang.,2020. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score as a Predictor of Hospital Mortality in Patients of Coronavirus Disease 2019.Crit Care Med ;48(8):e657-e665).

;yt59

;yt60



;yt61